

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Caracterización de la enfermedad mineral ósea en pacientes españoles con
enfermedad inflamatoria intestinal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Verdejo Gil

Directores

Luis Menchén Viso
Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2018



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD
MINERAL ÓSEA EN PACIENTES ESPAÑOLES
CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL**

Tesis doctoral:

CRISTINA VERDEJO GIL

Directores de Tesis:

LUIS MENCHÉN VISO

RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES

Madrid, 2017

*La ciencia no es solo una disciplina de razón, sino de
romance y pasión.*

Stephen Hawking.

A todas las personas que han contribuido no sólo en la realización de este trabajo, sino en mi aprendizaje en la investigación y en la pasión que siento hoy en día por ella, GRACIAS.

Al Dr. Rafael Bañares, tutor de tesis y Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Gregorio Marañón, por permitirme el privilegio de formar parte de este gran equipo de investigación; ha supuesto todo un enriquecimiento profesional y personal.

Al Dr. Luis Menchén, tutor de tesis y mentor, por el que siento un profundo respeto, admiración y gratitud. Gracias por tu generosidad, por dejarme disfrutar y aprender de la belleza de tu praxis sabia, honesta e inteligente. Gracias por guiarme, por tu tiempo, apoyo y paciencia. No te imaginas lo mucho que he aprendido y aprendo de ti.

Quiero expresar mis agradecimientos al equipo del laboratorio de Hepatología y Gastroenterología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Gregorio Marañón, porque con ellos me inicié en el atractivo campo de la investigación básica. Gracias de forma especial a Marta Puerto, por su implicación profesional, sus enseñanzas, sus ganas de ayudarme y sus sinceros consejos.

Al Dr. José Olmedo, Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por apostar por mí, por impulsar mi crecimiento profesional, por su apoyo en situaciones complicadas y por darme todas las facilidades para que este trabajo de tesis llegase a buen puerto.

Gracias al Servicio de Endoscopias y Anestesia del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su contribución, con buen humor y cariño, en mi trayectoria de tesis.

A Rufo, mi compañero de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, porque hace que todo sea más fácil, positivo y constructivo. Gracias por compartir, por enseñarme, por tu apoyo incondicional y por los bonitos años de convivencia profesional y de amistad que nos unen.

Gracias a Graci, compañera, amiga y hermana.

Gracias a Ángeles, por su gran apoyo en la etapa final de este trabajo y por su cariño.

A Bartolomé, por estar a mi lado y compartir su tiempo conmigo.

A mis amig@s, porque son un motor importante de energía en mi vida. A Ra.

A mi familia, porque es la gran fortaleza de mi vida.

A “mi madre”, que la adoro; y a “mi hermana”, que es parte de mí.

A mi “hada madrina”...

Esta tesis va dedicada especialmente a mi padrino y a mi padre:

A mi padrino, porque ha sido la luz que me ha guiado a lo largo de mi vida; porque, en gran parte, lo “profesional” y lo “humano” que hay en mí se lo debo a él; porque él ha sido la inspiración para mi tesis y...sobre todo, por quererme siempre.

A mi PADRE...

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADA: adalimumab
ADMO: alteración de la densidad mineral ósea
AGA: “American Gastroenterological Association”
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
AZA: azatioprina
BDMO: baja densidad mineral ósea
BSG: “British Society Gastroenterology”
CE: corticoides
CI: colitis indeterminada
CIE: células epiteliales intestinales
CU: colitis ulcerosa
CyA: ciclosporina
DE/DT: desviación estándar/desviación típica
DMO: densidad mineral ósea
DNA: ácido desoxirribonucleico
DXA: densitometría ósea (absorciometría dual de rayos X)
DXA1: densitometría ósea basal
DXA2: densitometría ósea de control
EC: enfermedad de Crohn
ECCO: “European Crohn’s and Colitis Organization”
EII: enfermedad inflamatoria intestinal
EMO: enfermedad mineral ósea
FGF: factor de crecimiento de tipo fibroblástico
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
IC 95%: intervalo de confianza del 95%
IFN: interferón
IFX: infliximab
IGF: factor de crecimiento de tipo insulínico
IL: interleuquina
IL23R: gen que codifica el receptor de la interleuquina 23
HLA: antígenos leucocitarios humanos
INM: inmunomodulador
MEI: manifestaciones extraintestinales
MP: mercaptopurina
MTX: metotrexate
M-CSF: factor estimulante de colonias de monocitos
NO: óxido nítrico
NOD2/CARD15: dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2/dominio de reclutamiento de caspasa activada
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPG: osteoprotegerina
OR: odds ratio
PCR: proteína C reactiva

PGE: prostaglandinas
PPAR- γ : receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma
RANK: receptor activador para el (NF κ β) factor nuclear kappa β
RANKL: ligando del receptor activador para el (NF κ β) factor nuclear kappa β
Th: células T efectoras
TGF- β : factor de crecimiento transformante β
TNF: factor de necrosis tumoral
Treg: células T reguladoras
UFC-GM: unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos
VCAM (*vascular cell adhesion protein*): molécula de adhesión vascular
WHO (*World Health Organization*): Organización Mundial de la Salud
ZO (*zonula occludens*): uniones estrechas
5-ASA: 5-aminosalicilatos

ÍNDICE	
RESUMEN EN ESPAÑOL	11
RESUMEN EN INGLÉS	19
INTRODUCCIÓN	27
1.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	28
1.1.1. Epidemiología	30
1.1.2. Etiopatogenia	31
1.1.2.1. Determinantes genéticos	33
1.1.2.2. Factores medioambientales	34
1.1.2.3. Microbiota intestinal	35
1.1.2.4. Inmunidad	36
1.1.3. Manifestaciones clínicas en la EII	40
1.1.4. Clasificación de la EII	41
1.1.5. Aspectos generales del tratamiento en la EII	41
1.1.5.1. Aminosalicilatos	42
1.1.5.2. Corticoides	42
1.1.5.3. Inmunomoduladores	45
1.1.5.4. Fármacos biológicos	
1.2. ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	47
1.2.1. Fisiopatología del tejido óseo	47
1.2.1.1. Estructura y función del tejido óseo	48
1.2.1.2. El remodelado óseo	49
1.2.2. Osteopenia y osteoporosis: definición y diagnóstico	
1.2.3. Epidemiología de la enfermedad mineral ósea (EMO) en la población general	57
1.2.4. Epidemiología y factores de riesgo de la ADMO en la EII	64
1.2.4.1. El papel de la inflamación	67
1.2.4.2. El papel de los corticoides	68
1.2.4.3. Edad y edad al diagnóstico	69
1.2.4.4. Diferencias entre sexos	69
1.2.4.5. Diferencias entre EC y CU	70
1.2.4.6. Tabaco	70
1.2.4.7. El papel de la vitamina D	72
1.2.4.8. Composición corporal	73
1.2.4.9. Cirugía	74
1.2.4.10. Inhibidores de la Bomba de Protones	74
1.2.4.11. Factores Genéticos	75
1.2.5. Diagnóstico de osteoporosis en EII	76
1.2.6. ¿Cuándo y en quién evaluar la DMO?	78
1.2.7. Tratamiento	83
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	85
3. MÉTODOS	86
3.1. Diseño del estudio	86
3.2. Población	87
3.3. Criterios de inclusión y de exclusión	87
3.4. Obtención de datos	88

3.5. Definición de variables	92
3.6. Aspectos éticos	92
3.7. Análisis estadístico	95
4. RESULTADOS	96
4.1. ESTUDIO TRANSVERSAL	96
4.1.1. Pacientes incluidos en el estudio	96
4.1.2. Características clínicas y demográficas	
4.1.3. Tratamientos recibidos por los pacientes antes de la primera DXA	100
4.1.4. Prevalencia de la EMO en el estudio transversal	101
4.1.5. Diferencias entre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa	102
4.1.6. Comparación entre los 2 grupos hospitalarios (HGUGM y HGUCR) que conforman nuestra cohorte	105
4.1.7. Evaluación de los factores de riesgo asociados a EMO	107
4.1.7.1 Análisis univariante	107
4.1.7.2. Análisis multivariante	113
4.1.8. Relación con la dosis acumulada de corticoides	116
4.2. ESTUDIO LONGITUDINAL	119
4.2.1 Estudio de los pacientes perdidos en el seguimiento	119
4.2.2 Características clínicas	120
4.2.3 Evaluación de la DMO en el seguimiento	122
4.2.4 Análisis del empeoramiento de la DMO	124
4.2.4.1. Evaluación del empeoramiento de la DMO medida como un empeoramiento en la categoría de la EMO	124
4.2.4.2. Evaluación del empeoramiento de DMO medida como descenso de ≥ 1 DT en la DXA de columna o cadera	126
4.2.5. Análisis de la evolución de la DMO de los pacientes que iniciaron tratamiento para la EMO en la DXA basal	128
4.2.5.1. Tratamiento con calcio y vitamina D antes de la DXA basal	128
4.2.5.2. Tratamiento con bifosfonatos antes de la DXA basal	128
4.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS EN NUESTRA COHORTE DE PACIENTES CON EII	131
4.3.1 Evaluación de la eficacia del calcio y vitamina D	131
4.3.2. Evaluación de la eficacia de los bifosfonatos	132
4.3.3. Evaluación de la eficacia de los INM	133
4.3.4. Evaluación de la eficacia del tratamiento anti-TNF	134
4.3.5. Evaluación de la eficacia del tratamiento combinado con INM y anti-TNF	134
5. DISCUSIÓN	135
6. CONCLUSIONES	149
7. BIBLIOGRAFÍA	151

Resumen en español

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son los dos tipos principales de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), término que engloba a un grupo de trastornos intestinales crónicos inmunomediados, de etiología desconocida, con vías patógenas y características clínicas comunes. La EII parece ser el resultado de la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles, lo que conduce a una respuesta inmune incontrolada hacia bacterias comensales intestinales (es decir, pérdida de tolerancia). Tanto la activación inapropiada inmune innata como la adaptativa provocan una excesiva secreción de citoquinas pro-inflamatorias - interleuquina (IL) -1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa- que promueven la producción de otros mediadores inflamatorios como el óxido nítrico, eicosanoides, especies reactivas al oxígeno y metaloproteasas, que son directamente responsables del daño tisular.

La relevancia de los factores genéticos en la patogénesis de las EII se esboza en estudios clásicos que muestran la agregación familiar, especialmente entre hermanos. La EII es, en la gran mayoría de los casos, una enfermedad poligénica compleja. Estudios recientes del genoma identificaron alelos de riesgo de genes implicados en el reconocimiento microbiano por células inmunes innatas, autofagia, regulación de células T y función de barrera intestinal. Por otro lado, y entre los factores ambientales relacionados con la patogénesis de la EII, el tabaquismo parece ser, hasta la fecha, el principal factor de riesgo para un peor curso clínico de la EC. Además, el papel central de la microbiota comensal en la EII se refleja en la gran variedad de trastornos cuantitativos y cualitativos del microbioma individual que se han descrito en pacientes con EII.

La incidencia de EII es más alta en los países del norte de Europa y Norteamérica, pero, especialmente en el caso de la EC, está aumentando en todo el mundo durante las últimas décadas. La EII afecta hasta 100 personas por 100.000 personas, con una incidencia de alrededor de 10 nuevos casos por 100.000 personas-año. La EII a menudo afecta a individuos jóvenes – el pico de edad de debut es entre 15 y 30 años - pero puede debutar a cualquier edad.

El curso clínico de la EII se caracteriza, en la mayoría de los pacientes, por períodos de actividad inflamatoria alternando con periodos de remisión. Los principales síntomas de la EC son diarrea sanguinolenta, tenesmo y dolor abdominal cólico. Por otro lado, los pacientes con EC, a menudo, refieren como síntomas de debut dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso y fiebre; las estenosis lumbinales y las fistulas intraabdominales o perianales y los abscesos son rasgos comunes de la EC, reflejando la naturaleza transmural de su proceso inflamatorio. Las manifestaciones extraintestinales, como el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso, las espondiloartropatías, la uveítis, la colangitis esclerosante primaria, la anemia y la osteoporosis, son comunes tanto en la CU como en la EC, afectando hasta un tercio de los pacientes.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la densidad y alteración arquitectónica del tejido óseo, como consecuencia de un desequilibrio entre la resorción ósea y la formación, y con el consecuente aumento del riesgo de fractura. Varios factores pueden influir en este equilibrio, estando implicados en la patogenia de la osteoporosis: sexo femenino, edad avanzada, factores endocrinos y nutricionales, ciertos fármacos tales como corticosteroides, inmovilización y comorbilidades tales como trastornos inflamatorios crónicos. La densidad mineral ósea, evaluada de manera no invasiva en sitios como la columna vertebral y la cadera por la Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA), es el mejor predictor del riesgo de fractura ósea, especialmente si se realizan medidas periódicas. Los valores de densidad ósea individual se expresan más comúnmente en unidades de desviación estándar (DE), en relación con una población joven sana de referencia (T-score); según esto, la Organización Mundial de la Salud clasifica la mineralización ósea en tres categorías: normal (≥ -1 DE), osteopenia (-1.01 a -2.49 DE) y osteoporosis (< -2.5 DE).

La osteoporosis es una complicación bien conocida de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). De hecho, el riesgo relativo global de fracturas entre los pacientes con EII es 40% mayor que el de la población general. La osteoporosis está presente en el 12-42% de los pacientes, pero se ha reportado osteopenia en hasta el 70% de los pacientes con EII. Se pueden encontrar variaciones en estos porcentajes

dependiendo del área geográfica; además, algunos factores específicos relacionados con la EII también podrían estar involucrados en la enfermedad ósea metabólica en este escenario: el tipo de EII, la presencia de períodos de actividad inflamatoria persistente, el desarrollo de reagudizaciones que requieren hospitalización y corticosteroides y antecedentes de resecciones intestinales que conducen a malabsorción de calcio y / o vitamina D. Se han realizado numerosos estudios con el propósito de identificar factores de riesgo, establecer estrategias terapéuticas y preventivas; parece que el tratamiento con corticosteroides es la variable que más se asocia a osteoporosis entre los pacientes con EII.

En el año 2000, la Sociedad Británica de Gastroenterología publicó las primeras directrices sobre el manejo de la osteoporosis en la enfermedad celíaca y la EII, recomendando la medición de la densidad mineral ósea como una estrategia de detección de la osteoporosis en pacientes con riesgo como las mujeres postmenopáusicas, pacientes mayores de 60 años y aquellos que han recibido tratamiento con corticosteroides sistémicos. Estas pautas también recomiendan, por primera vez en este escenario clínico, la prevención de la pérdida ósea mientras se realiza el tratamiento con corticosteroides, asegurando una ingesta diaria adecuada de calcio (1500 mg) y vitamina D (800 unidades). Tres años más tarde, la “American Gastroenterological Association” publicó sus propias directrices sobre la osteoporosis en enfermedades gastrointestinales, incluyendo la EII, con recomendaciones similares.

Hay escasez de datos sobre la enfermedad ósea metabólica en los países del sur de Europa; además, no se ha estimado el efecto de la adhesión del gastroenterólogo a las directrices publicadas en el manejo de la osteoporosis entre los pacientes con EII.

Hipótesis y objetivos

La prevalencia de la enfermedad mineral ósea en pacientes con EII en el sur de Europa es alta.

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la densidad mineral ósea en una cohorte de pacientes de alto riesgo de EII del sur de Europa de dos hospitales terciarios.

Los objetivos secundarios fueron: identificar los factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad metabólica ósea; evaluar el riesgo de corticosteroides sistémicos en la DMO en pacientes con EII que han recibido co-tratamiento con calcio y vitamina D, de acuerdo con las recomendaciones de las directrices específicas para EMO y EII; evaluar la eficacia del calcio y la vitamina D en pacientes con EII y DMO; y evaluar el efecto de los tratamientos para el control de la actividad inflamatoria de la EII en la DMO: inmunomoduladores y anti-TNF.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, tanto transversal como longitudinal para estimar la prevalencia de la enfermedad ósea metabólica (osteoporosis y osteopenia), basada en la primera DXA realizada después del diagnóstico entre 2002 y 2014, entre los pacientes de EII de alto riesgo de los hospitales de Madrid (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, HGUGM) y Ciudad Real (Hospital General Universitario de Ciudad Real, HGU CR). En ambas instituciones, la DXA se realiza en todos los pacientes con EII con factores de riesgo previamente reconocidos para esta complicación: tratamiento previo o actual con corticosteroides, hospitalización debida a la EII, enfermedad de Montreal L4 Crohn, deficiencia de vitamina D, mujeres posmenopáusicas y varones con hipogonadismo. Se revisaron los pronósticos clínicos de pacientes con EII registrados en nuestras bases de datos (ENEIDA) y se incluyó información clínica, endoscópica y radiológica. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes diagnosticados con EII basados en criterios clínicos, endoscópicos y patológicos de Lennard-Jones y con al menos una DXA de columna o cadera realizada después del diagnóstico de EII. Se recogieron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, tipo de EII, clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn (EC) (A- edad al diagnóstico-, L –localización-, comportamiento-B-) y colitis ulcerosa (CU) corticosteroides previos, tratamiento inmunomodulador (azatioprina, 6 mercaptopurina, metotrexato) y / o tratamiento biológico, número de hospitalizaciones en los últimos 5

años, resección intestinal previa quirúrgica o diagnóstico de síndrome de intestino corto. También se revisó la presencia de factores clínicos asociados a enfermedades metabólicas óseas, como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad tiroidea, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática e hipogonadismo. Se recogieron el hábito de fumar y el abuso de alcohol, así como otros tratamientos que pueden actuar como variables de confusión: omeprazol, heparina, pastillas anticonceptivas y quimioterapia contra el cáncer. Se recogieron la puntuación de la columna vertebral, de la cadera y la densidad ósea, así como la bioquímica sanguínea (25-hidroxi-vitamina D, calcio, albúmina, hormona paratiroidea, proteína C reactiva y fibrinógeno) coincidiendo con la realización de la densitometría (+/- dos semanas).

Se realizó un análisis longitudinal retrospectivo de la evolución de la densidad mineral ósea y de factores de riesgo de empeoramiento o mejoría en 261 (42,6%) pacientes con una segunda DXA (al menos) disponible.

Se calcularon la media, la mediana y la desviación estándar para las variables cuantitativas y el porcentaje y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables cualitativas. El análisis univariante utilizó la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas y la prueba T (distribución normal) y la prueba de Wilcoxon (no distribución normal). La regresión logística se realizó con enfermedad ósea metabólica u osteoporosis como variables dependientes. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. SPSS (SPSS 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) se utilizó para el análisis estadístico.

Resultados

Seiscientos doce pacientes - 524 de HGUGM y 88 de HGUCR – fueron incluidos finalmente. Doscientos sesenta y cuatro (43,1%) pacientes eran varones; la edad media fue de 44,1 años. El tiempo medio de evolución de la EII fue de 9,7 años; 303 (49,9%) pacientes habían necesitado hospitalización durante los últimos cinco años. Trescientos cincuenta y nueve pacientes (58,7%) tuvieron EC y 238 (38,9%) tuvieron CU. La localización y el comportamiento de la EC más frecuentes fueron ileocolónicos e inflamatorios (no penetrantes, no fistulizantes), respectivamente; la forma de CU más

frecuente fue la colitis extensa. El 22% de las mujeres eran menopáusicas. Doscientos setenta y tres (44,7%) pacientes habían sido tratados con inmunomoduladores y 136 (22,3%) con productos biológicos antes de la primera DXA. Ciento setenta y siete (28,9%) pacientes tenían cirugía previa.

Doscientos setenta y cinco (44,9%) pacientes en nuestra cohorte tenían osteopenia y 131 (21,4%) tenían osteoporosis en la inclusión. La prevalencia de osteoporosis fue mayor entre los pacientes con CU que con EC (27,7% vs 17%, $p = 0,002$). La prevalencia de osteopenia y osteoporosis no fue diferente entre dos hospitales. En el análisis multivariante, la edad fue el único factor independiente relacionado tanto con la osteoporosis como con la enfermedad metabólica ósea (osteopenia y osteoporosis); el sexo masculino fue un factor independiente relacionado con el diagnóstico de osteoporosis. Las hospitalizaciones previas y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones casi alcanzaron significación estadística como factores de riesgo independientes para la osteoporosis. Por otra parte, el tratamiento inmunomodulador casi alcanzó la significación estadística como factor de protección independiente para la enfermedad metabólica ósea.

Se realizó un estudio longitudinal en 261 (42,6%) pacientes. La mediana de seguimiento fue de 56,38 meses. La densidad de la columna vertebral (T-score) aumentó significativamente en nuestra cohorte (0.168 desviaciones estándar), de -1.534 a -1.366 ($P = 0.001$). La edad resultó el único factor de riesgo predictivo independiente para la disminución de la densidad mineral en el análisis multivariante.

Conclusiones

- Existe una alta prevalencia de enfermedad mineral ósea, tanto de osteopenia como de osteoporosis en pacientes con EII en nuestra cohorte.
- Existe una asociación entre la alteración de la densidad mineral ósea y la prevalencia de fracturas patológicas.
- El factor de riesgo principal para la enfermedad mineral ósea y la osteoporosis en nuestra cohorte es la edad.
- Los IBPs podrían ser un factor de riesgo asociado con EMO en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

- El tratamiento con esteroides, con co-tratamiento con calcio y vitamina D de acuerdo con las recomendaciones actuales, no es un factor de riesgo para la enfermedad mineral ósea en la presente cohorte.

- Los fármacos utilizados para la inducción y el mantenimiento de la actividad inflamatoria de la EII, como el INM y el biológico, parecen ejercer un efecto beneficioso sobre la DMO.

- El tratamiento combinado con tiopurinas y anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal mejora la DMO en pacientes con osteopenia y osteoporosis.

- El tratamiento con calcio y vitamina D en pacientes con EMO y bifosfonatos en la osteoporosis mejora la DMO a largo plazo en pacientes con EII.

Resumen en inglés

Background

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are the two major types of inflammatory bowel disease (IBD), a term referring to a group of immune-mediated, chronic intestinal disorders of unknown etiology with common pathogenic pathways and clinical features. IBD seems to be the result of the interaction of environmental factors in genetically susceptible individuals, leading to an uncontrolled immune response towards gut commensal bacteria (i.e. loss of tolerance). Both innate and adaptive immune inappropriate activation cause an excessive secretion of pro-inflammatory cytokines – interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-alpha – that promote the production of other inflammatory mediators such as nitric oxide, eicosanoids, oxygen reactive species and matrix metalloproteases, which are directly responsible of tissue damage.

The relevance of genetic factors in IBD pathogenesis is outlined by classical studies showing familiar aggregation, especially between siblings. IBD is, in the vast majority of cases, a complex polygenic disease; recent genome-wide association studies identified risk alleles of genes involved in microbial recognition by innate immune cells, autophagy, T cell regulation, and intestinal barrier function. On the other hand, and among environmental factors related to IBD pathogenesis, smoking seems to be, up to date, the main risk factor for a worse CD clinical course. Furthermore, the pivotal role of commensal microbiota in IBD is reflected by the wide variety of quantitative and qualitative disturbances of the individual microbiome that have been described in patients with IBD.

IBD incidence is higher in Northern European countries and North America but, especially in the case of CD, it is increasing worldwide for the last decades. IBD affects up to 100 individuals per 100.000 people, with an incidence around 10 new cases per 100.000 person-year. IBD often affects young individuals – the peak age of onset is between 15 and 30 years – but it can debut at any age.

IBD clinical course is characterized, in the most of patients, by flares of inflammatory activity alternating with remission periods. The major symptoms of UC are bloody diarrhoea, tenesmus and crampy abdominal pain. On the other hand, CD patients often refer as debut symptoms abdominal pain, diarrhoea, weight loss and fever; luminal strictures, and intra-abdominal or perianal fistulae and abscesses are common features of CD, reflecting the transmural nature of its inflammatory process. Extraintestinal manifestations – such as erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, spondiloarthropaties, uveitis, primary sclerosing cholangitis, anaemia and osteoporosis – are common in both UC and CD, affecting up to one third of patients.

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by diminished density and architectural disturbance of bone tissue, as a result of an unbalance between bone resorption and formation, and with a consequent increase in fracture risk. Several factors may influence this balance, being involved in osteoporosis pathogenesis: female sex, advanced age, endocrine and nutritional factors, certain drugs such as corticosteroids, immobilization, and co-morbidities such as chronic inflammatory disorders. Bone mineral density, non-invasively assessed in sites such as spine and hip by Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), is the best predictor of bone fracture risk, especially if periodic measures are performed. Individual bone density values are most commonly expressed in standard deviation (SD) units, in relation to a reference young healthy population (T-score); according to this, World Health Organization classifies bone mineralization in three categories: normal (≥ -1 SD), osteopenia (-1.01 to -2.49 SD) and osteoporosis (< -2.5 SD).

Osteoporosis is a well-known complication of inflammatory bowel disease (IBD). Indeed, the overall relative risk of fractures among IBD patients is 40% greater than that of the general population. Osteoporosis is present in 12-42% of patients, but osteopenia has been reported in up to 70% of patients with IBD. Variations in these percentages may be found depending on geographical area; in addition, some specific IBD-related factors might also be involved in metabolic bone disease in this scenario: the type of IBD, the presence of persistent inflammatory activity periods, the development of flares requiring hospitalization and corticosteroids, and previous history

of intestinal resections leading to calcium and/or vitamin D malabsorption. Several studies have been conducted with the purpose of identifying risk factors, in order to establish therapeutic and preventive strategies and, overall, it seems that corticosteroid treatment is the most strongly associated variable with osteoporosis among IBD patients.

In 2000, British Society of Gastroenterology published the first guidelines on the management of osteoporosis in coeliac disease and IBD, recommending bone mineral density measurement as an osteoporosis screening strategy in at-risk patients such as postmenopausal women, patients older than 60 years old, and those who have received systemic corticosteroid therapy. These guidelines also recommend, for the first time in this clinical scenario, the prevention of bone loss while on corticosteroid treatment by ensuring an adequate daily intake of calcium (1500 mg) and vitamin D (800 units). Three years later, American Gastroenterological Association published its own guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases, including IBD, and similar recommendations were suggested.

There is a scarce of data of metabolic bone disease in Southern European countries; moreover, it has not been estimated the effect of physician's adherence to published guidelines in the development of osteoporosis among IBD patients.

Hypothesis and objectives

The prevalence of bone mineral disease in IBD Southern European patients is high.

The primary objective of our study is to evaluate bone mineral density in a cohort of high-risk Southern European IBD patients from two tertiary hospitals.

Secondary objectives were: identify factors related to the development of bone metabolic disease; assess the risk of systemic corticosteroids on BMD in IBD patients who have received co-treatment with calcium and vitamin D, according to the recommendations of the specific guidelines for EMO and IBD; evaluate the efficacy of calcium and vitamin D in patients with IBD and BMD; and assess the effect of

treatments for the control of inflammatory activity of IBD on BMD: immunomodulators and anti-TNF.

Methods

We conducted an observational, descriptive, both transversal and longitudinal study in order to estimate the prevalence of metabolic bone disease (osteoporosis and osteopenia), based on first DEXA performed after diagnosis between 2002 and 2014, among high risk IBD patients from two referral, tertiary hospitals in Madrid (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, HGUGM) and Ciudad Real (Hospital General Universitario de Ciudad Real, HGU CR), Spain. In both institutions, DXA is performed in every IBD patient with previously recognized risk factors for this complication: previous or current corticosteroid treatment, hospitalization due to IBD activity, Montreal L4 Crohn's disease, vitamin D deficiency, postmenopausal women, and males with hypogonadism. Clinical charts of IBD patients registered in our databases (ENEIDA) were reviewed, and clinical, endoscopic, and radiologic information was included. Inclusion criteria were as follows: patients diagnosed with IBD based on clinical, endoscopic and pathological Lennard-Jones criteria, and with at least one spine or hip DXA performed after IBD diagnosis. The following clinical variables were collected: age, sex, type of IBD, Montreal classification for Crohn's disease (CD) (A, age at diagnosis; L, location; B, behaviour) and ulcerative colitis (UC) (extension), previous corticosteroid, immunomodulatory treatment (azathioprine, 6 mercaptopurine, methotrexate) and/or biological treatment, number of hospitalizations in the last 5 years, previous surgical intestinal resection, or short bowel syndrome diagnosis. We also reviewed the presence of clinical factors associated to bone metabolic disease, such as diabetes, chronic pulmonary obstructive disease, thyroid disease, chronic renal failure, liver cirrhosis and hypogonadism. Smoking habit and alcohol abuse were collected, as well as other treatments that may act as confusion variables: omeprazole, heparin, contraception pills, and cancer chemotherapy. Spine and hip T score and bone density were collected, as well as blood chemistry (25-hidroxy-vitamin D, calcium, albumin, parathyroid hormone, reactive C protein, and fibrinogen) at the densitometry time (+/- two weeks).

A retrospective, longitudinal analysis of bone mineral density evolution and risk factors of worsening or improvement was performed in 261 (42,6%) patients on whom a second DXA (at least) was available.

Mean, median and standard deviation were calculated for quantitative variables, and percentage and 95% confidence interval (CI) for qualitative variables. Univariate analysis used Chi squared proof for categorical variables, and T-test (normal distribution) and Wilcoxon proof (not normal distribution). Logistic regression was performed with metabolic bone disease or osteoporosis as dependent variables. P values <0.05 were considered statistically significant. SPSS (SPSS 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was utilized for statistical analysis.

Results

612 patients – 524 from HGUGM and 88 from HGUCR – were finally included. 264 (43.1%) patients were male; mean age was 44,1 years. Mean evolution time of IBD was 9.7 years; 303 (49.9%) patients had needed hospitalization for the last five years. 359 patients (58.7%) had CD and 238 (38.9%) had UC. Most frequent CD location and behaviour were ileocolonic and inflammatory (non-penetrating, non-stricturing), respectively; most frequent UC form was extensive colitis. 22% of the women were menopausal. 273 (44.7%) patients had been treated with immunomodulators and 136 (22.3%) with biologics before first DXA. 177 (28.9%) patients had previous surgery.

275 (44.9%) patients in our cohort had osteopenia and 131 (21.4%) had osteoporosis at inclusion. Prevalence of osteoporosis was greater among UC than CD patients (27.7% vs 17%, $p=0.002$). Prevalence of osteopenia and osteoporosis was not different between two hospitals. In the multivariate analysis, age was the only independent factor related to both osteoporosis and bone metabolic disease (osteopenia and osteoporosis); male sex was an independent factor related to osteoporosis diagnosis. Previous hospitalizations and proton pump inhibitors treatment almost reached statistical significance as independent risk factors for osteoporosis. On the other hand,

immunomodulator treatment almost reached statistical significance as independent protective factor for bone metabolic disease.

Longitudinal study was performed in 261 (42.6%) patients. Median follow-up was 56.38 months. Spine mineral density (T-score) significantly increased in our cohort (0.168 standard deviations), from -1.534 to -1.366 ($P=0.001$). Age resulted the only independent predictive risk factor for mineral density decrease in the multivariate analysis.

Conclusions

- There is a high prevalence of bone mineral disease, both osteopenia and osteoporosis in patients with IBD in our cohort.
- There is an association between alteration of bone mineral density and the prevalence of pathological fractures.
- The main risk factor for both bone mineral disease and osteoporosis in our cohort is age.
- PPIs could be a risk factor associated with EMO in patients with inflammatory bowel disease.
- Steroid treatment, which is routinely associated with co-treatment with calcium and vitamin D according to the current recommendation guidelines, is not a risk factor for bone mineral disease in the present cohort.
- Drugs used for the induction and maintenance of IBD inflammatory activity, such as INM and biological, seem to exert a beneficial effect on BMD.
- Combined treatment with thiopurines and anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease improves BMD in patients with osteopenia and osteoporosis.
- Treatment with calcium and vitamin D in patients with EMO and bisphosphonates in osteoporosis improves long-term BMD in patients with IBD.

Introducción

1.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Bajo el término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se engloba a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, de etiología desconocida, entre las que destacan por su gravedad y prevalencia, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). En ocasiones, ambas entidades, principalmente CU y EC de colon, dan lugar a una confusión diagnóstica que obliga a una nueva reevaluación, cambiando generalmente el diagnóstico de CU por el de EC. Además, en un 10-15% de pacientes, la EII no puede etiquetarse de forma consistente con ninguna de ambas patologías por incongruencia entre el diagnóstico clínico, endoscópico e histológico, de forma que se ha acuñado para este grupo de pacientes el término de colitis inclasificable (CI)(1).

El curso clínico de la EII se caracteriza por la alternancia de brotes de reagudización de diversa gravedad con periodos de remisión, siendo la evolución de estas entidades difícil de predecir. El objetivo terapéutico es el tratamiento de los brotes y el mantenimiento de la remisión, aunque la necesidad de tratamiento quirúrgico en la evolución de la enfermedad por aparición de complicaciones es frecuente.

1.1.1 Epidemiología

La incidencia de la EII ha aumentado notablemente en todo el mundo durante las últimas décadas. La incidencia geográfica varía ampliamente y las cifras de incidencia más altas para la EII se han encontrado tradicionalmente en las naciones occidentales industrializadas, incluidas las regiones septentrionales de Norteamérica(2) y Europa(3, 4). Sin embargo, se está observando una incidencia creciente en la epidemiología de la EII en todo el mundo que ahora también afecta a los países en desarrollo a medida que se "occidentalizan"(5).

Estudios recientes, en particular en España, han documentado claramente el incremento de incidencia en la EII pediátrica(6, 7), equivalentes a las observadas en los

países escandinavos, aunque la prevalencia fue notablemente inferior. También se ha demostrado que la incidencia de la EII adulta en España aumenta con el tiempo(8-11), especialmente en la EC(8, 12), con una prevalencia estimada de EC y CU de 87,5 y 110 por 100 000 habitantes respectivamente(13). Durante la última década, se ha estimado repetidamente que la incidencia de EC en España se encuentra entre 5,9 y 7,5 nuevos casos por 100 000 habitantes y año en diferentes estudios(7, 9, 10). Un estudio de la región noroeste del país reportó una incidencia de EC en 2010 de 10,2 nuevos casos por 100 000 habitantes(8). En un estudio reciente realizado en la provincia de Ciudad Real(14), se recogió una incidencia media anual de 8.9 pacientes por 100.000 habitantes, tasas similares a las actualmente proporcionadas para los países del norte de Europa (9.9-8.6 / 100.000)(4, 15, 16) y Hungría(17). Esto es paralelo a la prevalencia encontrada en dicho estudio (con 137 EC pacientes / 100 000 habitantes), que también aumentó para acercarse a las cifras de prevalencia escandinava (141-151 pacientes / 100000)(18-20), aunque aún no cerca de las tasas notificadas en los Estados Unidos (241/100 000)(2). Tomados estos datos en conjunto, se puede deducir que la EC ha experimentado un aumento progresivo y considerable a lo largo del tiempo que se ha producido paralelamente al creciente desarrollo socioeconómico de nuestro país. Con respecto a la CU, las cifras de incidencia disponibles en la última década para diferentes regiones de España proporcionaron valores de 7,1 a 9,6(8-11). En el estudio epidemiológico más actual de nuestro país(14), se describió una incidencia media anual para el período 2000-2012 de sólo 5,6 nuevos casos por 100 000 habitantes-año, considerablemente más baja que las cifras anteriormente encontradas. En un estudio del norte de Francia, mostró que la incidencia de CU disminuyó un 17% en un período de 12 años, paralelamente a un aumento del 23% en nuevos pacientes con EC durante el mismo período(21). El contraste en la evolución de las dos principales formas de EII ya se ha documentado en varias regiones nórdicas durante la década de los 90(22, 23), y también se ha observado en nuestro país(12).

1.1.2 Etiopatogenia

La hipótesis más aceptada en el momento actual es que la EII parece ser el resultado de la interacción de determinados factores medioambientales en individuos genéticamente susceptibles que, en combinación con bacterias no (necesariamente) patógenas, desencadenan una respuesta inmunológica aberrante con la consiguiente activación incontrolada del sistema inmune intestinal, en un fenómeno denominado “pérdida de tolerancia” (24); dicha activación conlleva la síntesis y liberación, por parte de las células inmune de la lámina propia y la submucosa así como de las células epiteliales intestinales, de una amplia variedad de efectores moleculares - citoquinas con actividad citotóxica, óxido nítrico, ciertas prostaglandinas, metaloproteasas de matriz - responsables directos del daño tisular (Figura 1).

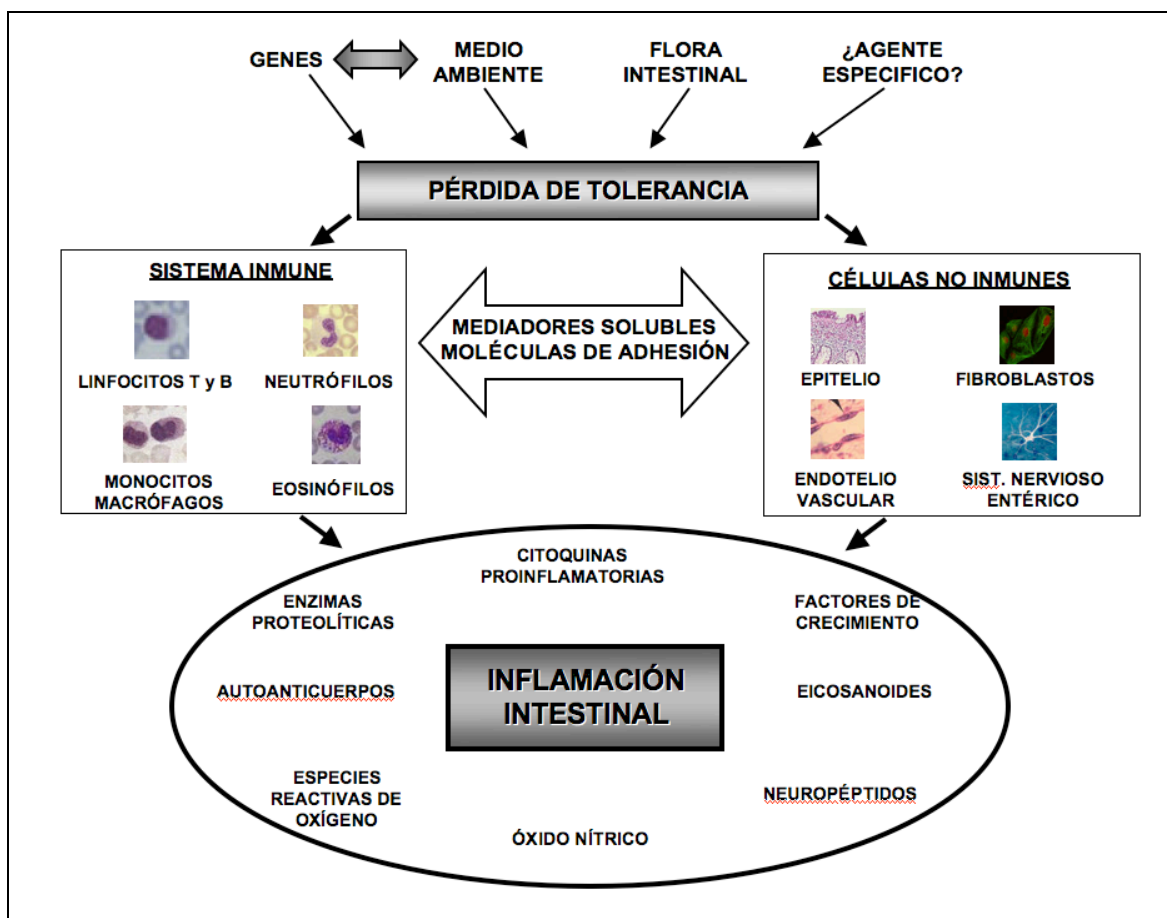


Figura 1. Etiopatogenia de la EII.

1.1.2.1 Determinantes genéticos

Algunos datos epidemiológicos que ponen de manifiesto la implicación de los factores genéticos en la patogenia de la EII: por ejemplo, el 10 % de los pacientes aproximadamente presenta antecedentes familiares, y existe un riesgo estimado de desarrollo de EII del 2 % al 10 % en caso de enfermedad en un familiar en primer grado.

Los estudios de gemelos y de grandes agrupaciones familiares no han demostrado una herencia mendeliana, pareciendo así más una etiología poligénica, excepto en los casos excepcionales recientemente descritos de EC pediátrica grave asociada a mutaciones autosómicas recesivas del gen que codifica el receptor de IL-10(25). A grandes rasgos, podemos clasificar o agrupar los genes implicados en el desarrollo de EII como se describen en la tabla 1(26, 27). Sólo se mencionan una parte de los hasta más de 20 que se han implicado, los que hemos considerado de mayor relevancia.

Tabla 1. Principales genes implicados en la patogenia de la EII

Grupo de genes	Gen	Función del gen	Consecuencia(s) de la(s) mutación(es)
Relacionados con el reconocimiento de microorganismos por parte del sistema inmune innato	NOD2/CARD15 (<i>nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/ caspase recruitment domain-containing protein 15</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Codifica una proteína expresada en leucocitos y CEI Activa el factor de transcripción nuclear NFκB y la vía de señalización de MAP quinasas 	<ul style="list-style-type: none"> Reacciones inmunitarias innatas inefectivas frente a bacterias Aumento del riesgo de EC Localización ileal y patrón estenosante en EC
	TLR4 (<i>receptor de membrana "toll-like" 4</i>)	Reconoce bacterias gram negativas	Incremento del riesgo de desarrollo de EII
Reguladores del proceso de autofagia	ATG16L1 (<i>autophagy-related 16-like 1</i>)	Codifica una proteína expresada en las CEI y leucocitos necesaria para la formación del autofagosoma	Menor efectividad en la eliminación de bacterias intracelulares y una consiguiente activación inmune mantenida Riesgo de EC
Reguladores de linfocitos	HLA (<i>antígeno histocompatibilidad</i>)	Implicadas en la presentación antigénica y consiguiente activación linfocitaria	Riesgo de desarrollo de CU
	IL23R	Codifica el receptor de la citoquina IL-23	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de desarrollo de EC Relacionado con otras enfermedades autoinmunes como la psoriasis o la espondilitis anquilosante
	IL10 e IL10R	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de moléculas proinflamatorias en macrófagos y linfocitos Th1 Interfieren en la presentación antigénica 	EC pediátrica grave
Relacionados con la función de barrera intestinal	DLG5 (<i>homologs of the Drosophila discs large</i>)	Codifica una proteína implicada en la integridad de la barrera epitelial	Mayor riesgo de desarrollo de EC y CU
	MUC1 (<i>Mucin 1, cell surface associated</i>)	Codifica uno de los componentes esenciales de la capa de mucina	Mayor riesgo de EC
Otros	MDR1 (<i>multidrug resistance gene 1</i>)	Codifica una molécula transportadora encargada de extraer de las células (epiteliales) sustancias tóxicas	Riesgo de desarrollar CU, en especial formas refractarias al tratamiento farmacológico
	VAMP3 (<i>Vesicle-associated membrane protein 3</i>)	Codifica una proteína de membrana implicada en el transporte intracelular de moléculas como el TNF α y β 1-integrina, y se relaciona con la autofagia	Riesgo de desarrollo de EC

CEI: células epiteliales intestinales; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IL: interleuquina; R: receptor.

1.1.2.2 Factores medioambientales

El aumento progresivo de la incidencia de EII en los países con estilos de vida propios de zonas desarrolladas y la relativamente baja concordancia en gemelos monocigóticos tanto de la EC (en torno al 50%) como de la CU (10%), ponen de manifiesto la relevancia del medio ambiente en la patogenia de estas entidades(28).

- ***Dieta.*** No se dispone de estudios concluyentes sobre la repercusión de los factores dietéticos en el riesgo de desarrollo de EII, aunque algunos de ellos sugieren que el consumo de azúcares refinados podría incrementarlo(29-31).
- ***Tabaco.*** El tabaquismo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de EC, asociándose además a una mayor gravedad de su curso clínico (brotes más graves, enfermedad estenosante y fistulizante, de recurrencia postquirúrgica y peor respuesta al tratamiento farmacológico), mientras que parece ser un factor protector frente a la aparición de CU(32, 33).
- ***Apendicectomía.*** Ha sido descrito por varios grupos independientes que la apendicectomía previa protege frente a la aparición ulterior de CU. Su relación con la EC continúa a fecha de hoy siendo un tema controvertido(34, 35).
- ***Fármacos.*** El consumo de AINEs se ha asociado tanto al debut como al curso clínico de la EII(36). Por otra parte, no ha podido demostrarse que la toma de anticonceptivos orales aumente el riesgo de EII, aunque podrían estar implicados en el aumento del riesgo de manifestaciones tromboembólicas asociado a estas enfermedades.
- ***Estrés.*** En la actualidad es un hecho ampliamente aceptado que el estrés, tanto físico – una intervención quirúrgica, una enfermedad intercurrente grave, unas condiciones medioambientales extremas – como psicológico, puede actuar como desencadenante y/o modificador del curso clínico de una amplia variedad de enfermedades gastrointestinales(37). Pero a pesar de que la relación puede resultar evidente, la demostración científica de una relación causal no es sencilla. Y esto es debido, al menos en parte, a dificultades metodológicas en los estudios clínicos llevados a cabo en seres humanos, en los que la percepción de

las situaciones estresantes puede ser enormemente variable. Sin embargo, la creciente información proveniente de estudios experimentales llevados a cabo en animales de laboratorio ha demostrado la capacidad del estrés de inducir una amplia variedad de alteraciones digestivas en condiciones experimentales(37):

- a) formación de erosiones y úlceras gástricas,
 - b) alteración de la absorción y secreción de agua y electrolitos,
 - c) disfunción de las neuronas entéricas encargadas de regular la motilidad y la sensibilidad del tubo digestivo, y
 - d) fundamentalmente, una marcada disfunción de barrera intestinal; este fenómeno podría ser responsable de la gravedad de la colitis experimental que se ha observado en varios modelos experimentales de estrés.
- ***Infecciones gastrointestinales y microbiota intestinal.*** Se han implicado gérmenes del grupo de las micobacterias o de las bacterias gramnegativas entéricas en el desarrollo de la EII, pero hasta la fecha no se ha podido confirmar el papel de la etiología infecciosa como posible elemento causal de la enfermedad(38).

1.1.2.3 Microbiota intestinal

Se ha demostrado que la presencia de bacterias comensales en la luz intestinal es necesaria para el desarrollo de la inflamación de la mucosa en los pacientes con EII y, la pérdida de tolerancia frente a antígenos de la flora comensal constituye un factor desencadenante para el desarrollo de la misma.

Parece que los pacientes con EII, sobre todo la EC, presentan un desequilibrio en la flora entérica comensal, lo que se conoce como disbiosis. Se sabe, por ejemplo, que presentan una disminución de las familias *Firmicutes* (bacterias grampositivas que incluyen la familia de *Clostridium* y *Bacillus*) y *Bacteroidetes*; y una aumento de otras especies como *Enterobacteriaceae*, *Proteobacteria* y *Fusobacteria*(39). Esta disbiosis generada tiene capacidad para degradar mucinas del intestino y por la tanto, alterar la barrera epitelial intestinal. Actualmente se sabe que la disbiosis existe en ausencia de

inflamación en los pacientes con EC, y se ha visto que familiares sanos de pacientes con EC tienen también cierto grado de disbiosis(40). La modulación de la flora entérica mediante tratamiento antibiótico o probiótico en estos pacientes constituye, por tanto, una de las aproximaciones terapéuticas más relevantes.

1.1.2.4 Inmunidad

En condiciones fisiológicas, la lámina propia contiene distintas estirpes de células inmunes que secretan una amplia variedad de citoquinas. Esto implica tanto a mediadores antiinflamatorios (TGF- β e IL-10) que regulan la respuesta inmune, como a mediadores proinflamatorios de las células del sistema inmune innato que limitan la entrada excesiva de la microbiota intestinal y/o de patógenos nocivos(41). El mecanismo de defensa no inflamatorio, como la fagocitosis llevada a cabo por los macrófagos, probablemente ayude a defender la entrada de bacterias a través de la lámina propia y minimizar el daño tisular(42). El balance de la homeostasis se mantiene entre las células T reguladoras (Treg) y las células T efectoras (Th1, Th2 y Th17). En un paciente con EII, son numerosas las causas que pueden contribuir a una mayor exposición bacteriana, entre ellas están: una posible alteración en la capa mucosa, alteración en la regulación de las uniones intercelulares estrechas entre las células epiteliales –ZO-1, ocludinas, claudinas entre otras-, un incremento de la permeabilidad intestinal, y un incremento de la adherencia bacteriana a las células epiteliales. En la EII, las células del sistema inmune innato (macrófagos y células dendríticas) están aumentadas en número y además producen niveles más elevados de TNF- α , interleuquinas (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23) y quimiocinas(41). Existe una marcada expansión de las poblaciones celulares inmunes de la lámina propia, con un aumento en los niveles de células T CD4+, las cuales a su vez secretan importantes niveles de citocinas y quimiocinas. Esta marcada producción de citoquinas se traduce en un reclutamiento de linfocitos resultando en un ciclo inflamatorio(43). Actualmente, varios tratamientos aprobados para la EII tienen como diana terapéutica inhibir las citoquinas proinflamatorias, inhibiendo la entrada de las células dentro del tejido intestinal, e inhibiendo la activación y la proliferación de las células T, como son: anti-

TNF, anti p40, anti- α 4 integrina y anti- α 4 β 7 integrina. Existen otras terapias biológicas en investigación, entre las cuales podemos citar aquellas que bloquean la señal coestimuladora que realza la interacción entre las células del sistema inmune con las células del sistema inmune adaptativo, factores de crecimiento epiteliales, y las que fortalecen la tolerancia a través de distintos mecanismos(41).

1.1.3 Manifestaciones clínicas de la EII

La EII puede debutar con un amplio rango de manifestaciones clínicas, incluyendo síntomas extraintestinales, pero en general debe sospecharse ante la presencia de rectorragia, diarrea subaguda, crónica o episódica, distensión y dolor abdominal, pérdida de peso, o síntomas rectales (como el tenesmo o la urgencia defecatoria) y perianales (aparición de fístulas y/o abscesos). No existe ningún dato patognomónico y el diagnóstico es de exclusión, por lo que un paso fundamental antes de plantearlo es la realización de un adecuado diagnóstico diferencial, principalmente con las enterocolitis de origen isquémico e infeccioso(44, 45). Actualmente, los criterios diagnósticos propuestos por Leonard-Jones en 1989(46)son los más utilizados. Estos criterios se basan en aspectos clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos de la enfermedad y, se requieren, al menos, la presencia de dos criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo (tabla 2).

Tabla 2. Criterios de Leonard-Jones para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa(46)

Criterios diagnósticos	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Clínicos	Dolor abdominal recurrente, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre o febrícula, enfermedad perianal, fistulas, manifestaciones extraintestinales	Rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales
Radiológicos	Úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales, pólipos inflamatorios, edema de las válvulas conniventes	Mucosa granular, úlceras espiculares, pseudopólipos, estrechamiento de la luz, acortamiento del colon, pérdida de haustración
	Estenosis, dilatación, fistulas, asimetría de las lesiones.	
Endoscópicos	Colon: aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable con recto mayoritariamente preservado	Colon: Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable, exudado o ulceraciones, hemorragia al roce o espontánea. Pólipos y pseudopólipos. Afectación de mucosa continua. Lesión constante del recto
	Íleon: aftas, úlceras, estenosis	
Anatomopatológicos	Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides sin centro germinal	Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de las células caliciformes
	Menores: inflamación de carácter discontinuo inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación crónica, fisuras	Menores: infiltrado inflamatorio crónico, aumento de la vascularización de la mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide
Enfermedad definida	Granulomas y otro criterio o ausencia de granulomas y tres criterios	Dos criterios
Enfermedad probable	Dos criterios en ausencia de granulomas	

Más del 50% de los pacientes con EII han presentado al menos alguna manifestación extraintestinal (MEI) a lo largo del transcurso de la enfermedad, las cuales pueden estar presentes incluso antes del diagnóstico de la EII(47). La patogenia es desconocida. Se ha sugerido en presencia de inflamación intestinal podría existir una reactividad cruzada entre las bacterias intestinales y los epítomos de otros tejidos, y que la susceptibilidad para presentar MEI podría estar condicionada genéticamente(48). Las

MEI se clasifican en 2 grandes grupos, dependiendo de su asociación o no con la actividad de la EII. Existe un tercer grupo, en el que se incluyen las complicaciones secundarias a anomalías metabólicas o anatómicas, causadas directamente por la enfermedad o su tratamiento(47, 48). En este último grupo se encuentra la enfermedad metabólica ósea, tema central de nuestro estudio y que abordamos detenidamente en el capítulo siguiente. En la tabla 3 se recogen las MEI agrupadas según su relación con la EII.

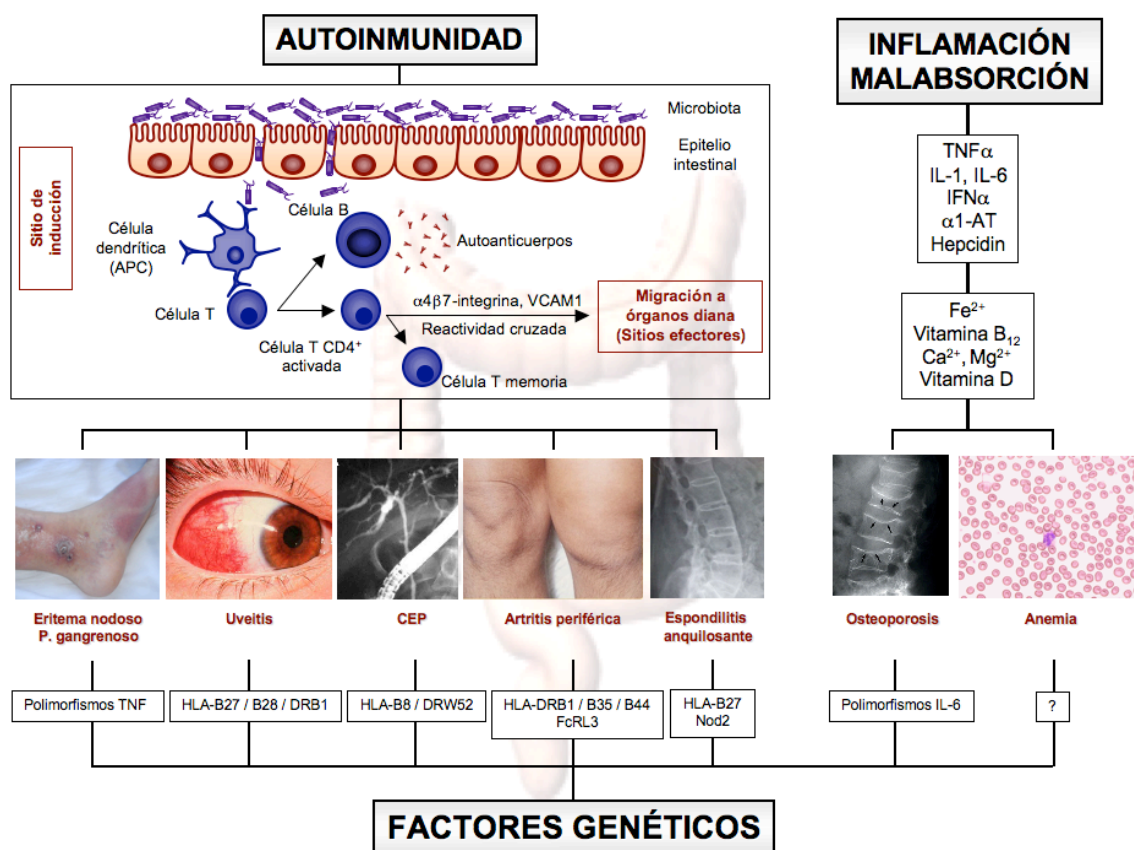


Figura 2. Teoría de la patogenia de las MEI en la EII.

Tabla 3. Clasificación de las manifestaciones extraintestinales de la EII(49)

Manifestaciones inmunes relacionadas con la EII	MEI por anormalidades anatómicas o metabólicas
<i>MEI inmunes reactivas</i>	Complicaciones tromboembólicas
Artritis	Anemia
Eritema nodoso	Enfermedad metabólica ósea
Pioderma gangrenoso*	Manifestaciones urológicas: nefrolitiasis
Estomatitis aftosa	Colelitiasis
Epiescleritis/uveítis	Amiloidosis
<i>Enfermedades autoinmunes asociadas a la EII</i>	Hígado graso
Espondilitis anquilopoyética	Otras
Artritis reumatoide	
Colangitis esclerosante primaria	
Alopecia areata	
Bronquiolitis obliterante	
Urticaria al frío	
Anemia hemolítica	
Púrpura de Henoch-Schonlein	
Diabetes mellitus tipo 1	
Pancreatitis autoinmune	
Cirrosis biliar primaria	
Polimiositis	
Fenómeno de Raynaud	
Síndrome de Sjögren	
Psoriasis	
Vitíligo	
Granulomatosis de Wegener	
Arteritis de Takayasu	

*en ocasiones se asocia a la actividad de la enfermedad

1.1.4 Clasificación de la EII

En el año 2005 la Organización Mundial de Gastroenterología consensuó en Montreal una nueva clasificación de las formas clínicas de la CU y la EC (27) en función de su expresión fenotípica, con la finalidad de unificar criterios entre los clínicos y optimizar el manejo de la enfermedad. La clasificación de Montreal para la EC y la CU se recogen en las tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn

Edad al diagnóstico		Localización		Patrón evolutivo	
A1	16 años o menos	L1	Íleon terminal	B1	No estenosante no fistulizante, o inflamatorio
A2	17-40 años	L2	Colon	B2	Estenosante
A3	>40 años	L3	Ileocólica	B3	Fistulizante
		L4	Tracto digestivo alto		
			(se añade a cualquiera de las anteriores si está presente)		Añadir “p” a cualquiera de las anteriores si existe participación perineal

Tabla 5. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa

Extensión (E)	Extensión de la colitis ulcerosa
E1	Proctitis: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la uniónrectosigmoidea).
E2	Colitis izquierda (<i>colitis distal</i>): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
E3	Colitis extensa (<i>pancolitis</i>): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.
Gravedad (S)	Gravedad de la colitis ulcerosa
S0	Colitis en remisión: no hay síntomas de enfermedad.
S1	Colitis leve: cuatro o menos deposiciones con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimento glomerular.
S2	Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afectación sistémica leves.
S3	Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimento glomerular, a menudo con signos de afectación sistémica grave

1.1.5 Aspectos generales del tratamiento en la EII

El tratamiento de la EII resulta complejo debido a la gran variabilidad de escenarios clínicos al que nos enfrentamos, y al amplio y específico arsenal terapéutico que disponemos(50). El tratamiento incluye modificaciones en los hábitos de vida (por ejemplo, abandono del tabaco en la EC), manejo médico con tratamiento farmacológico, y tratamiento quirúrgico. El objetivo principal del tratamiento médico es inducir y mantener la remisión de la enfermedad con la mínima toxicidad con la finalidad de alcanzar la mejor calidad de vida posible. Un avance trascendental fue la introducción de los anticuerpos monoclonales anti-TNF en el tratamiento médico de la EII, pero a pesar de su gran eficacia, nos encontramos limitados frecuentemente por la pérdida de respuesta que presentan nuestros pacientes a estos fármacos, lo que obliga a una continua investigación de nuevas moléculas(41).

1.1.5.1 Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos son fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Su mecanismo de acción se basa en su efecto como agonista del PPAR- γ , un factor de transcripción que juega un papel crucial en el mantenimiento de la integridad mucosa intestinal(51).

- Indicaciones(52):
 - Aminosalicilatos orales:
 - » Inducción a la remisión del brote leve/moderado de CU, asociando tratamientos tópicos existe afectación distal.
 - » Mantenimiento de la remisión en CU. No existe evidencia sólida para su recomendación en EC. Se puede valorar el empleo de sulfasalazina en la EC de colon leve.
 - Aminosalicilatos tópicos:
 - » Inducción a la remisión en brote leve/moderado de CU distal o extensa (asociación con aminosalicilatos orales).
 - » Mantenimiento de la remisión en CU distal

- Efectos secundarios: cefalea, náuseas, dolor abdominal y oligospermia. Otros menos frecuentes son las alteraciones hematológicas (leucopenia, pancitopenia, y anemia aplásica), nefritis intersticial, toxicidad hepática, pancreatitis aguda.

1.1.5.2 Corticoides

Los corticoides, a día de hoy, continúa considerándose el tratamiento de primera línea en los brotes moderado-severos, tanto de la CU como de la EC.

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Su efecto final viene determinado por un bloqueo de la vía del ácido araquidónico a través de la inhibición de la fosfolipasa A2, así como la función leucocitaria y citoquinas pro-inflamatorias.

- Indicaciones: Las principales indicaciones de los corticoides sistémicos son la inducción de la remisión (brotes moderado y grave), en pacientes con EC y CU. Ni los corticoides orales clásicos ni los corticoides orales de acción tópica han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión en CU ni EC.
- Efectos secundarios: tienen una elevada tasa de efectos secundarios, que afecta hasta el 50% de los pacientes. Algunas más agudas y más graves, como la insuficiencia suprarrenal aguda derivada de la retirada de esteroides tras una administración prolongada y las infecciones (mayor susceptibilidad a dosis superiores a 20 mg diarios durante al menos 6 semanas); y otras crónicas, aunque no menos importantes, como la alteración de la densidad mineral ósea (ADMO)(53).

1.1.5.3 Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores, clásicamente, se han considerado los fármacos de elección en los pacientes con EII corticodependiente y corticorefractaria. En las dos últimas décadas, ha surgido una tendencia a una introducción precoz de estos fármacos

con la intención de reducir el uso de corticoides e intentar cambiar la evolución de la enfermedad.

- **Tiopurinas: azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP)**

La AZA y su metabolito activo, la MP, son los fármacos inmunomoduladores más utilizados en los pacientes con EII. Las tiopurinas son antimetabolitos derivados de las bases purínicas que constituyen los ácidos nucleicos e inhiben la proliferación celular al interferir con la estructura del DNA(54).

- Indicaciones:

- EII corticorrefractaria y corticodependiente.
- Pacientes con contraindicaciones o con efectos secundarios significativos de los esteroides.
- Retraso del crecimiento en niños con EII activa.
- Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC.
- EC con patrón fistulizante, como tratamiento de primera línea.
- Reservoiritis refractaria a tratamiento antibiótico y/o esteroideo

- Efectos secundarios: mielosupresión, neoplasias (aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin, carcinoma basocelular y cáncer de cérvix), hepatotoxicidad, pancreatitis aguda, toxicidad gastrointestinal (náuseas).

- **Metotrexate (MTX)**

El MTX es un antagonista del ácido fólico con efecto citotóxico y antiinflamatorio. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proliferación celular a través de la inhibición de ADN, por bloqueo de la dihidrofolatorreductasa, fundamental para la síntesis de las purinas y pirimidinas e inhibición de la timidilatosintetasa. A dosis más altas, se ha demostrado que el MTX induce la apoptosis de los linfocitos T(55).

- Indicaciones: EC leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas. No existe actualmente evidencia suficiente para su recomendación en la CU.

- Efectos secundarios: toxicidad gastrointestinal, fibrosis hepática, neumonitis intersticial pulmonar, entre otros. Tiene potencial, por lo que su uso está contraindicado en el embarazo. También debe suspenderse de 3 a 6 meses antes de la concepción, en ambos sexos(56).

- **Ciclosporina (CyA)**

La CyA es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos de origen fúngico. Es un inhibidor de la calcineurina y por consiguiente la síntesis de IL-2 desencadenada por antígenos, consiguiendo ejercer efecto inhibitorio, un rápido y reversible, sobre la proliferación de los linfocitos T.

- Indicaciones: a pesar de que en la ficha técnica (última actualización en octubre de 2013), no exista indicación de la CyA para el tratamiento de la EII, su uso está ampliamente aceptado en el tratamiento del “brote agudo grave de colitis ulcerosa corticorretractaria”, y avalado por las guías clínicas de la “European Crohn’s and Colitis Organization” (ECCO) y de la “American Gastroenterological Association” (AGA). Su eficacia en esta indicación es comparable a infliximab(57).
- Efectos adversos: nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperplasia gingival, hipertrichosis y náuseas(58).

- **Otros:**

- **Tacrolimus:** tiene un efecto anticalcineurínico pero con un perfil de seguridad más favorable que la CyA. De los resultados provenientes tanto de estudios observacionales como de dos estudios japoneses controlados con placebo en pacientes con CU grave corticorretractaria, sugieren su papel como alternativa a la CyA y al infliximab.
- **Micofenolatomofetil:** es un inhibidor potente y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa, enzima esencial en la síntesis de novo del nucleótido guanosina y, por tanto, en su incorporación al ADN.

Un único estudio aleatorizado en pacientes con EC activa, publicado en 1999, demostró la no inferioridad de la combinación de micofenolato y esteroides frente a azatioprina y esteroides.

1.1.5.4 Fármacos biológicos

La introducción de los agentes biológicos a finales de los años 90 en la práctica clínica de las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, supuso un gran cambio en el manejo de las mismas, incluyendo el de la EII. Los fármacos biológicos presentan en su molécula distintos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citoquinas específicas implicadas en la cascada inflamatoria de la EII. Actualmente, aprobados por la Unión Europea para la indicación de EC y/o CU, disponemos de los siguientes anticuerpos monoclonales:

- » Anticuerpos monoclonales anti-TNF α . Mediante su unión a la forma soluble y transmembrana del TNF- α , inhiben su efecto proinflamatorio inmediato y la producción de citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6(59), y consecuentemente, una disminución en la migración leucocitaria al intestino(60). Tipos de tratamiento anti-TNF:
 - Infliximab (IFX) y Adalimumab (ADA), aprobados para el tratamiento de la EC y de la CU, tanto en población pediátrica como en adultos.
 - Golimumab (GLM), recientemente aprobado para el tratamiento de la CU.
 - Certolizumab pegol (CZP) está aprobado en Estados Unidos y Suiza para el tratamiento de la EC; en España está comercializado para otras indicaciones y puede emplearse mediante el procedimiento de indicación fuera de ficha como anti-TNF α de tercera línea.
- » Anticuerpos dirigidos frente a las integrinas. Estos anticuerpos monoclonales se unen a las integrinas, que son proteínas que se expresan en la superficie de los leucocitos, evitando así la migración leucocitaria desde el interior de los vasos sanguíneos a los tejidos inflamados(61, 62). Tipos de tratamiento anti-integrinas aprobados:
 - Vedolizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1

- que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ humana, específica del endotelio intestinal. Aprobado para el tratamiento de CU y EC en adultos moderada-grave.
- Natalizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a $\alpha 4$ integrina. A pesar de su eficacia en la EC, este fármaco no ha sido aprobado en la Unión Europea debido al riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a reactivación del virus JC.
- » Anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23, ustekinumab. Aprobado para el tratamiento de la EC adultos(63).
- Indicaciones(64):
- EC: inducción y remisión de la enfermedad luminal resistente, corticodependencia y complicaciones fistulizantes (fístulas perianales, rectovaginales y enterocutáneas).
 - CU: inducción y mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa resistente a tratamiento convencional, enfermedad activa grave resistente a corticoides, corticodependencia.
 - Reservoritis crónica resistente.
 - Manifestaciones extraintestinales: artropatía axial y/o periférica, pioderma gangrenoso y uveítis.
 - Edad pediátrica: EC y CU activa grave resistente a corticoterapia, inmunosupresores y terapia nutricional.
- Efectos secundarios: reacción alérgica al fármaco (infusional en el caso de IFX), inmunogenicidad, aumento de susceptibilidad a infecciones y neoplasias.

1.2 ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia a un riesgo aumentado de osteoporosis y de fracturas; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico por el que ocurre no se conoce completamente. En el siguiente apartado presentamos una breve introducción sobre la fisiopatología ósea, centrándonos en los factores de riesgo asociados a una baja densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes con EII, cómo y cuándo evaluarla, y en las medidas preventivas y terapéuticas disponibles para mejorar la salud de estos pacientes.

1.2.1 Fisiopatología del tejido óseo

El hueso no es un tejido inerte, sino un tejido que se encuentra en un proceso continuo de modelado y remodelado, que ocurre constantemente a lo largo de la vida, y llevado a cabo por dos de sus principales estirpes celulares: las células formadoras de hueso, osteoblastos, y las células degradadoras de hueso, osteoclastos. Los procesos de desarrollo y activación de estas células se encuentran estrictamente regulados mediante elaborados procesos en los que se involucran a su vez diferentes tipos de células y complejos mecanismos de vías de señalización (65).

1.2.1.1 Estructura y función del tejido óseo

Desde un punto de vista histológico el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado, muy vascularizado e innervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada(66). La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Tanto el hueso cortical como el esponjoso contienen células especializadas, matriz orgánica y fase mineral. La matriz orgánica representa un tercio del peso óseo y está formada fundamentalmente por proteínas, la mayoría derivadas del colágeno (90%). En el hueso coexisten varios tipos de células (tabla 6) que se hallan dentro del propio tejido óseo o en el estroma conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales pluripotenciales indiferenciadas (“mesenchymal stem cells”). Los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos son las 3 principales células óseas(66-68). Los osteoblastos proceden de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea y, cuando se diferencian completamente, producen matriz ósea, la cual se mineralizará por medio de la fosfatasa alcalina (FA), enzima expresada por los mismos. Los osteoblastos, finalmente, pueden transformarse en células limitantes o de revestimiento (“bone lining cells”), quedar embebidos en el hueso como osteocitos (15 %), o sufrir mecanismos de apoptosis. Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas, que desde 1970, se sabe que derivan de los macrófagos y los monocitos, es decir, que tienen un origen hematopoyético. Para su maduración requieren del factor estimulador de la colonia de macrófagos (M-CSF) y son los responsables de la resorción ósea(65). Los osteocitos constituyen el estadio final de la línea osteoblástica y son incapaces de renovarse. Los osteocitos son las células más abundantes del hueso y se organizan formando un sincitio de células interconectadas que permiten su conexión tanto con el interior como con la superficie ósea(69).

Tabla 6. Células óseas

ESTROMA MEDULAR	TEJIDO ÓSEO
Células madres hematopoyéticas	Osteoblastos
Células mesenquimales pluripotenciales	Pre-osteoblastos
Adipocitos	Osteocitos
Macrófagos	Osteoclastos
Mastocitos	Pre-osteoclastos
Células endoteliales	Células linfoides

El esqueleto tiene 2 funciones principales: una estructural, esencial para la protección y anclaje de otros órganos y sistemas; y otra metabólica, que ayuda al equilibrio del metabolismo calcio-fósforo y del pH. El tejido óseo hace posible reparar microlesiones de fatiga (microfracturas), adaptar la estructura ósea a los requerimientos físicos predominantes y, finalmente, permite disponer de una reserva de calcio fácilmente movilizable que ayuda a mantener la homeostasis en aquellas situaciones en las que la calcemia se encuentra alterada(65).

1.2.1.2 El remodelado óseo

El remodelado óseo ocurre constantemente a lo largo de la vida, aunque es en la infancia cuando el hueso crece y se modela, siendo, en este momento, la formación ósea independiente de la resorción(65). Durante el proceso del modelado óseo, la masa ósea aumenta hasta alcanzar su pico máximo a los 30 años y se mantiene hasta los 35-40 años, momento a partir del cual se instaura un inevitable balance negativo, que conlleva a una pérdida de masa ósea que oscila entre un 0,5-1% anual que, al final de la vida, puede suponer el 15% del pico de masa ósea alcanzado. Las mujeres tienen una aceleración de este proceso durante la menopausia, con pérdidas de hasta 10% por década(70).

El remodelado óseo es el resultado de la actividad coordinada, secuencial y antagónica, entre osteoclastos y osteoblastos(71). Como se ilustra en la figura 3, el proceso comienza con la activación los osteoclastos, la cual se inicia generalmente con la interacción de sus precursores hematopoyéticos con las células del linaje osteoblástico, aunque también pueden activarse mediante células inflamatorias, concretamente, células T (72). Una vez que los osteoclastos están formados, se inicia la fase de resorción. La fase de resorción es corta y es donde se produce la degradación del tejido óseo, dando lugar a las llamadas lagunas de Howship o fosas de resorción. Las lagunas de Howship serán rellenadas por nueva matriz ósea creada por los osteoblastos durante la siguiente fase de formación. Inmersos en el hueso se encuentran los osteocitos. Los osteocitos son capaces de interaccionar entre ellos, con los osteoblastos y con los osteoclastos mediante factores y vías de señalización endocrinas, paracrinas y autocrinas, adoptando un papel crucial en la de regulación del remodelado. Se cree que son los osteocitos los que marcan el lugar de inicio del remodelado óseo(73).

Son muchos los factores que pueden alterar este proceso creando un desequilibrio en el remodelado (bien por hiperactividad de los osteoclastos o por una actividad insuficiente de los osteoblastos), lo que daría lugar a una pérdida de masa ósea(65, 72, 74). Estos factores pueden ser tanto de origen metabólico (como la osteomalacia) como de origen endocrino (p.ej. el hiperparatiroidismo o la osteoporosis postmenopáusica). Es bien conocido que el déficit de estrógenos es la causa más común de hiperactividad de los osteoclastos(65, 72). Por otra parte, existen fármacos que actúan modificando la actividad de estas células, dos ejemplos son: los aminobifosfonatos (fármacos antirresortivos) que inducen la apoptosis de los osteoclastos, y los glucocorticoides, que inducen la apoptosis de los osteoblastos(70).

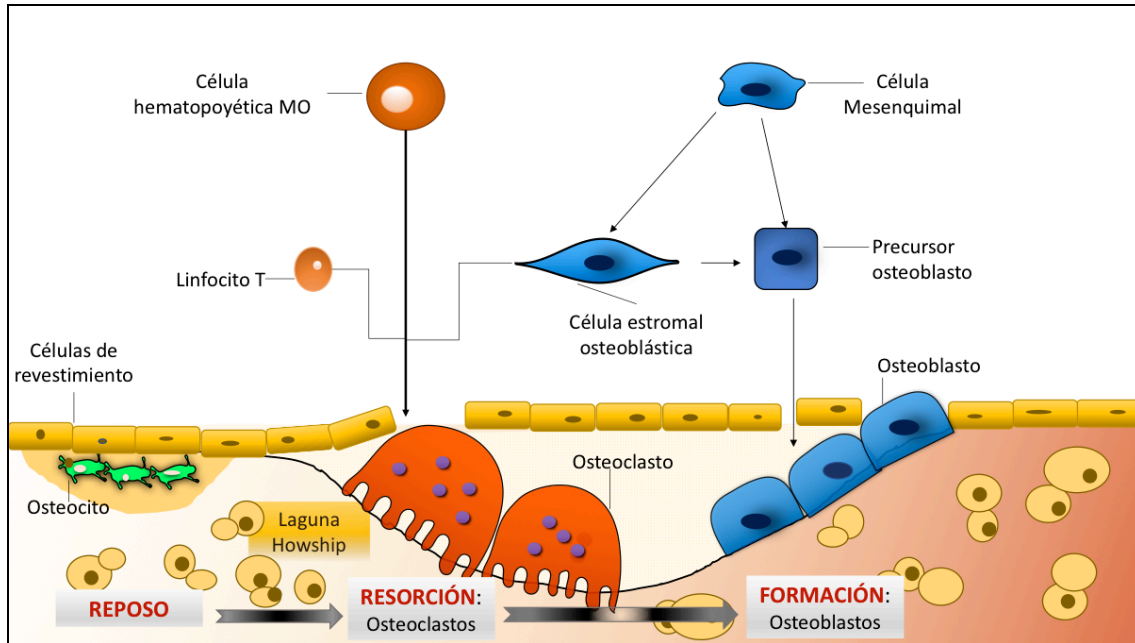


Figura 3. Remodelado óseo. Modificado de LG. Raisz, 2005. La activación y maduración de los osteoclastos se inicia generalmente por una interacción entre sus precursores hematopoyéticos con las células del linaje osteoblástico, aunque también podrían activarse por las células inflamatorias, concretamente, las células T. Una vez que los osteoclastos están formados, comienza la fase de resorción, que es una fase de corta duración donde comienza la degradación del tejido óseo, que da lugar a las llamadas “lagunas de Howship”. La fase de formación se inicia posteriormente, posiblemente por los factores producidos por los osteoclastos o por la matriz ósea. La fase de formación la producción de matriz nueva por los osteoblastos que posteriormente se mineralizará.

▪ Mecanismos de regulación del remodelado óseo. Sistema RANK-RANKL-OPG

El metabolismo óseo comporta toda una serie de fenómenos mucho más complejos que la simple interacción entre los osteoblastos y los osteoclastos, existiendo múltiples mecanismos implicados en la regulación del remodelado que involucran también a otras células de la médula ósea, hormonas sistémicas (vitamina D, PTH, corticoides), citoquinas locales (IL-1, IL-4, IL-6, IL-11, TNF- α , GM-CSF, M-CSF, IFN- γ , PGE), factores de crecimiento (IGF-I y II, FGF), leucotrienos, óxido nítrico (NO) y factores de transcripción(72, 75, 76).

En el proceso de remodelado óseo es especialmente importante el papel que ejercen tanto el factor M-CSF como el sistema OPG-RANK-RANKL. El M-CSF es un factor imprescindible para la subsistencia de la línea de la estirpe celular monocito-macrófago-osteoclasto, producido por los osteoblastos y, cuyo papel es fundamental durante las fases iniciales de la osteoclastogénesis para la formación de los osteoclastos. Sin embargo, el entendimiento del funcionamiento del sistema OPG-RANK-RANKL, ha sido el mayor avance en las dos últimas décadas en el conocimiento del mecanismo de regulación del remodelado óseo, motivo por el que se describe con más detalle.

Tabla 7. Efecto de las citoquinas y factores de crecimiento en la osteoclastogénesis(76)

Citoquinas/Factores de crecimiento	
Pro-osteoclastogénicos	Anti-osteoclastogénicos
RANK	GM-CSF
M-CSF	IFN- γ
TNF- α	IFN- α/β
IL-1	IL-4
IL-11	IL-10
Oncostatin M	IL-12
IL-6	IL-27
IL-15	IL-33
IL-17	
IL-23	

IL: interleuquina, RANK: receptor-activador del (*NF κ B*) factor nuclear kappa B; TNF: factor de necrosis tumoral; M-CSF: factor estimulador de colonias de monocitos; GM-CSF: factor estimulador de colonias de monocitos y granulocitos, INF: interferón

▪ Sistema OPG-RANK-RANKL

En 1997, se descubrieron la osteoprotegerina (OPG) y el “ligando del receptor-activador del factor nuclear kappa B (*NF κ B*)” (RANKL). La OPG es una proteína con una potente capacidad inhibidora de la diferenciación de osteoclastos, mientras que el RANKL es un potente inductor de la diferenciación de osteoclastos. El RANKL fue descrito por primera vez como una citoquina derivada de células T y de células dendríticas. A pesar de su papel inmunológico, su verdadera importancia radica en que es considerada actualmente la citoquina esencial que se requiere para la formación y la actividad de los osteoclastos(71).

Como se muestra en la figura 4, en presencia de adecuadas concentraciones de M-CSF, el RANKL se une a su receptor (RANK) situado en los precursores de osteoclastos promoviendo su diferenciación y maduración a osteoclastos. La OPG es capaz de bloquear la unión del RANKL a su receptor y, por lo tanto, la formación de osteoclastos, siendo así pues la proporción RANKL-OPG el factor clave determinante en el proceso de diferenciación del osteoclasto(71). La actuación sobre dicho equilibrio tiene implicaciones clínicas, habiéndose desarrollado fármacos como, el denosumab, un anticuerpo que inhibe el RANKL, que ya es usado como tratamiento eficaz para la osteoporosis(77).

A pesar de que diferentes tipos de células tienen el potencial para fabricar RANKL y OPG, bajo condiciones fisiológicas, son los osteoblastos y/o sus precursores la principal fuente de fabricación de ambos. Algunos estudios han sugerido que, tanto los condrocitos como los osteocitos, son también necesarios para la fabricación de RANKL (71), y es conocido el papel fundamental que ejercen las células B en la fabricación de OPG y en la regulación del metabolismo óseo(78). El osteocito, resultado de la diferenciación final del osteoblasto embebido en la matriz ósea, es también clave para la fabricación de esclerostina, una proteína que disminuye la formación ósea, motivo por el que se ha convertido en la actualidad en diana terapéutica(79). El descubrimiento del mecanismo RANK-RANKL-OPG ha revolucionado el conocimiento de la biología de la osteoclastogénesis y ha establecido la base para el conocimiento de la interacción entre el sistema óseo y el sistema inmunológico(71), lo que lo hace especialmente atractivo para su implicación en la patogenia de la alteración de la densidad mineral ósea (ADMO) asociada a la EII.

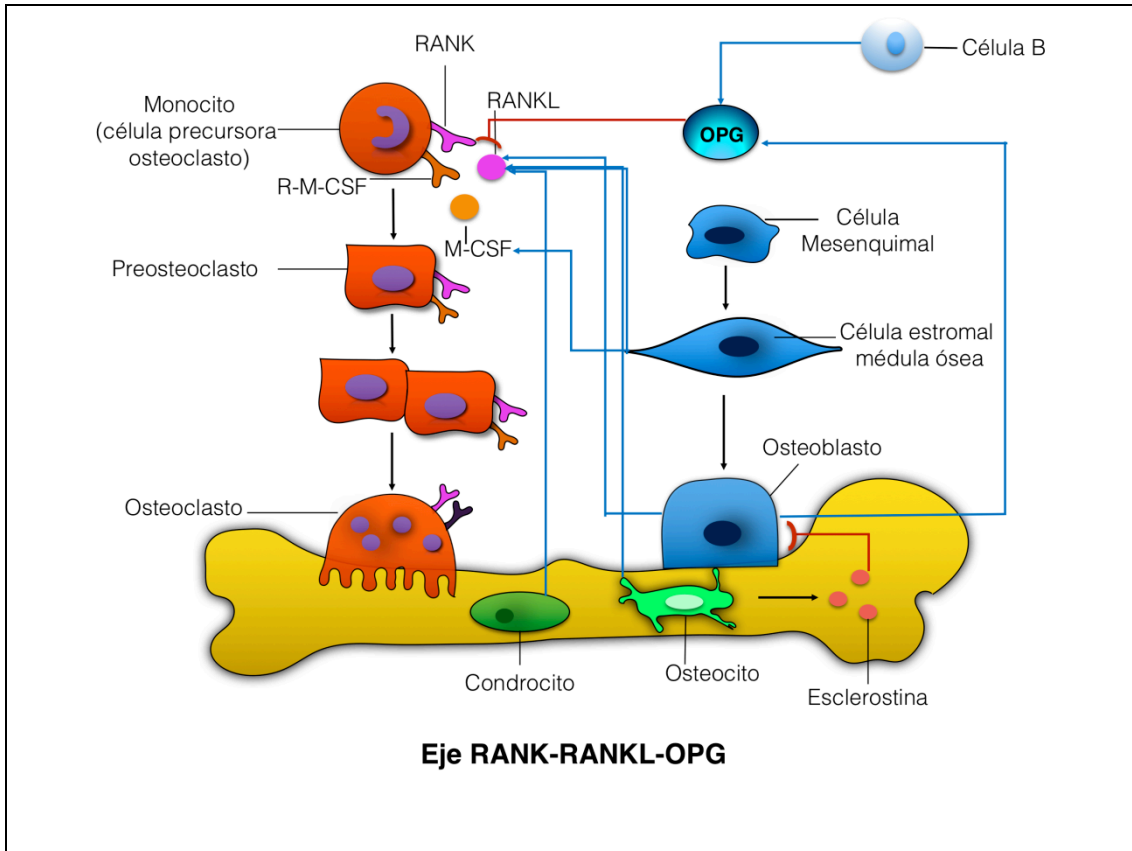


Figura 4.- Sistema RANK-RANKL-OPG. En presencia de adecuadas concentraciones de M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos), el RANKL -ligando del receptor-activador del $\text{NF}\kappa\text{B}$ (factor nuclear kappa B)-se une a su receptor (RANK) situado en los precursores de osteoclastos promoviendo su diferenciación y maduración a osteoclastos. La OPG (osteoprotegerina) es capaz de bloquear la unión del RANKL a su receptor y, por lo tanto, la formación de osteoclastos, siendo así pues la proporción RANKL-OPG el factor clave determinante en el proceso de diferenciación del osteoclasto.

1.2.2 Osteopenia y osteoporosis: definición y diagnóstico

En 1994, un grupo para el estudio de la osteoporosis sufragado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), propuso como definición de osteoporosis la consensuada en el año 1991(80): *“Enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la baja masa ósea y el deterioro microestructural del tejido óseo, que lleva a una mayor fragilidad ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fractura”*.

La densidad mineral ósea (DMO) se expresa en gramos de mineral por unidad de superficie (cm²). La DMO puede estimarse por una amplia variedad de técnicas (81, 82) entre las que se considera a la absorciometría dual de rayos X (DXA) como patrón oro. La DXA se encuentra fundamentada en la atenuación que experimenta un haz de radiación de doble energía al atravesar la estructura ósea y los tejidos blandos (70). Esta técnica expone al paciente a una escasa cantidad de radiación. Es el mejor predictor de fractura tanto en mujeres como hombres (cadera, vertebral y muñeca) y puede utilizarse también en la monitorización de tratamiento. Aporta dos valores: T-score (número de desviaciones estándar (DE) de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación a una población de referencia adulta joven normal) y Z-score (número de DE de la densidad mineral ósea de un individuo en relación a una población de su mismo sexo, raza y edad). Aunque el T-score puede medirse en la columna lumbar, cabeza femoral y cadera, la OMS recomienda que para la clasificación de osteoporosis se utilicen los valores en cabeza femoral. Los valores que se obtienen son aplicables tanto a hombres como a mujeres.

En el mismo documento de 1994, la OMS, basándose en la relación exponencial que existe entre la DMO y las fracturas, se propusieron unos valores densitométricos de normalidad de la masa ósea en la mujer adulta: normal cuando el valor de T es superior o igual a -1 desviaciones estándar (DE) respecto a la media de los valores de la población adulta joven; osteopenia si el valor de T se encuentra entre -1 y $-2,5$ DE; osteoporosis para valores de T menores o iguales a $-2,5$ DE, y osteoporosis establecida para valores de T inferiores a $-2,5$ DE asociado a fracturas(83). El cribado de osteoporosis mediante la evaluación de factores de riesgo y presencia de fractura ha

demostrado ser coste-eficaz, y esta eficacia se incrementa cuando se añade el uso de la DXA.

Tabla 8. Definición de enfermedad mineral ósea (DXA)(83)

Definiciones	DXA
Normal	T-score \geq -1 DS
Baja densidad ósea (osteopenia)	T-score < -1 y > -2.5 DS
Osteoporosis	T-score ≤ -2.5 DS
Osteoporosis severa	Presencia de fractura por fragilidad y baja DMO
WHO Technical Report 1994; 843:1-129	
DE: desviación estándar, DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría ósea	

Existen otros métodos para la determinación de la DMO, pero que no son de primera elección como la DXA(84):

- Absorciometría dual de rayos X periférica (pDXA): Mide la densidad mineral ósea en antebrazo, dedo y calcáneo. Es más barata que la DXA y, con aparatos validados, puede predecir el riesgo de fractura vertebral y de cadera en mujeres posmenopáusicas. Esta predicción no ha podido demostrarse en los hombres. Sus valores no suelen correlacionarse con la DXA y por el momento no tiene indicación en el diagnóstico ni en la monitorización del tratamiento.
- Tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT): Mide el volumen trabecular y la densidad ósea cortical de la columna, cadera (central) o de antebrazo y tibia (periférica). Aunque puede predecir el riesgo de fractura vertebral (la central) y de cadera (la periférica), su empleo está más limitado por su mayor coste y exposición a radiaciones que la DXA. No hay evidencia suficiente para la predicción de fracturas en los hombres.
- Densitometría ultrasónica cuantitativa (QUS): No mide la DMO ósea directamente (sino la atenuación de ultrasonidos sobre el hueso) y no pueden ser usados para el diagnóstico de osteoporosis según la definición basada en la DMO. Predice el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas y de fractura de cadera y no vertebrales en varones de más de 65 años. Es un método asequible, poco costoso y con ausencia de radiación, pero, de momento, no se

recomienda su uso para el diagnóstico ni para el seguimiento de primera elección.

- Resonancia magnética de alta resolución: Permite una adecuada descripción de la microestructura ósea y determinar los puntos de mayor riesgo de fractura, así como la respuesta trabecular en la monitorización terapéutica.

1.2.3 Epidemiología de la enfermedad mineral ósea (EMO) en la población general

En el marco de la presente tesis, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura mediante una búsqueda en Pubmed/MEDLINE y Google scholar (1989-Enero 2017) para conocer la prevalencia de la EMO en la población sana española, incluyendo sólo aquellos estudios que utilizan la DXA como método diagnóstico. Para la identificación de los estudios utilizamos la combinación de términos: (“osteopenia” OR “osteoporosis” OR “low bone density”) AND (“Spain” OR “Spanish”) AND (“prevalence”). De la información obtenida (ver tabla 9) observamos que la mayoría de los estudios están realizados en mujeres postmenopáusicas. Los datos obtenidos de prevalencia se extraen principalmente de objetivos secundarios apreciándose que la prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres, aunque existe una amplia heterogeneidad en los resultados publicados, probablemente debido, entre otras causas, a las diferencias metodológicas. Sólo existe un estudio, realizado por Díaz-Curiel y cols.(85) que tiene como objetivo principal estimar la prevalencia de osteoporosis (OP) en la población femenina española, incluyendo a mujeres entre los 20-80 años de edad, una cohorte más semejante a la de nuestro estudio en edad. Los datos de prevalencia de OP y de osteopenia (OPE) son del 12,7% y 36,7% respectivamente; aumentando dicha prevalencia con la edad siendo en el grupo >50 años del 26%. Los autores excluyen del estudio a aquellas pacientes con antecedentes de fractura osteoporótica (FO), es decir, con OP establecida, por lo que los datos de prevalencia podrían estar infraestimados. Un estudio retrospectivo que recoge la prevalencia de OP de una cohorte de hombres y mujeres ingresados en el servicio de

Medicina Interna de un hospital de Madrid, obtiene resultados del 26%(86) (hay que tener en cuenta que los pacientes ingresados asocian más morbilidad y se podría estar sobrestimando esta prevalencia). Sólo 2 estudios están realizados exclusivamente en población masculina, ambos en mayores de 50 años; uno tiene como objetivo primario establecer la prevalencia de OP(87), y el otro, la mide de forma secundaria(88), con resultados del 8,1% y 1,1% respectivamente. Existe otro estudio realizado en hombres y mujeres >50 años, donde la prevalencia de OP y OPE en varones (no objetivo primario del estudio) es del 14,9% y 52,4% respectivamente(89). En el grupo de mujeres postmenopáusicas(89-96), se barajan prevalencias variables, con una media de la prevalencia entre los diferentes estudios en OP del 26,4%(8,5) y de OPE del 51,3%(5). En un estudio donde se comparó la prevalencia de OP entre población urbana y rural, se observó que era mayor en la rural (36,5% vs 28,7%)(91).

Se han realizado varios estudios sobre la incidencia de fracturas osteoporóticas (FOs) en la población española que se recogen en la tabla 2. La FO más frecuente en nuestro país es la vertebral (FV), seguida de la fractura de Colles y de cadera (FOC)(97). Son más frecuentes en mujeres y aumentan con la edad (89, 97-104), siendo el riesgo de una FV un riesgo para presentar cualquier tipo de fractura FO(105). El único estudio epidemiológico con un seguimiento longitudinal representativo de la población es el realizado por Naves Díaz M. y cols., estudio EVO(97). Este estudio está realizado en una cohorte representativa de la población de Oviedo mayor de 50 años seguida de forma prospectiva durante 6 años, donde su objetivo era determinar la incidencia de FO (ver resultados en tabla 2). El estudio formaba parte del estudio europeo EPOS, cuyo objetivo fue determinar la incidencia de FV en Europa. Los datos obtenidos de incidencia de FV en nuestro país fueron similares a los del estudio EPOS(106), a diferencia de los países escandinavos, que tuvieron una incidencia de FV mayor que otros países europeos.

Tabla 9. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la población española

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	N	Población estudiada (años)	Prevalencia (%)
Olmos JM. y cols. 2017(88)	Transversal, descriptivo, multicéntrico	1003	H>50	OP=1,1
Nuno-Solinis R. y cols. 2014(90)	Transversal, descriptivo. (País Vasco)	579	M>45	OP=9,12
Gómez de Tejada Romero MJ. y cols. 2014(91)	Observacional, prospectivo, multicéntrico	1221	M>50 (población rural vs urbana)	OP(rural)=36,5 OP(urbana)=28,7
Sanfélix-Gimeno G. y cols. 2013, 2011, 2010(92-94)	Transversal, descriptivo. Valencia (FRAVO)	824	M>50a	OP=31,8
Sanfélix-Gimeno G. y cols. 2013 (89)	Transversal, descriptivo. Valencia	M=730 H=57	H y M >50	OP, M=27 OP, H=14,9 OPE, M=48 OPE, H=52,4
Gómez-Vaquero C. y cols. 2012(95)	Transversal, descriptivo	853	M=61,9(8,9)	OP=25 OPE=55
Martínez-Pérez JA. y cols. 2011(96)	Transversal, descriptivo	8941	M=45-65	OP=23,8
Naves M. y cols. 2005(87)	Observacional, prospectivo. Oviedo	308	H>50	OP=8,1
López-Herce y cols. 2001(86)	Descriptivo, retrospectivo. Madrid	-	H y M hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna	OP= 26
Díaz-Curiel y cols. 2001(85)	Transversal, descriptivo, multicéntrico (se excluyeron los que tenían antecedentes de FO)	1305	M=20-80	OP 12,73 OPE=36,74

H: hombre; M: mujer; OP: osteoporosis; OPE: osteopenia

Tabla 10. Prevalencia e incidencia de fracturas osteoporóticas (FO) en la población española

Autor, año, referencia	Tipo estudio	N	Población estudiada (años)	Prevalencia(%) Incidencia (por 100000 habitantes/año)
Herrera A. y cols. 2015(100)	Multicéntrico, transversal, descriptivo	5000	M>45	FV=31,79 %
Sanfélix-Gimeno G. y cols. 2013, 2011, 2010(92-94)	Transversal, descriptivo. Valencia (FRAVO)	824	M>50	FV= 21%
Marín y cols. 2006(98)	Multicéntrico, observacional, prospectivo	5201	M>65	FNV=2420
Herrera y cols. 2006(99)	Multicéntrico, observacional, retrospectivo y prospectivo	M=8814 H=675	H y M>60	FOC=720
Naves cols. 2005(87)	Observacional, prospectivo a 6 años. Oviedo	308	H>50	FO=24,4%
Naves Díaz y cols. 2000(97)	Observacional, prospectivo a 6 años. Oviedo (EVOS)	624	H y M>50	FV=985 F. Colles=477 FOC=236
Izquierdo M. y cols. 1997(102)	Transversal, descriptivo. Zamora	203	H y M	FOC=100,6
Arbolea LR. y cols. 1997(103)	Transversal, descriptivo. Palencia	-	H y M>49	FC=83
Sosa M. Y cols. 1993(104)	Transversal, descriptivo. Gran Canaria	2222	H y M	FPF=161
Díez A. y cols. 1989(101)	Observacional, prospectivo a 1 año. Barcelona	1163	H y M>45	FOC: H=115.6 M=252.2

FO: fractura osteoporótica; FV= fractura vertebral; FNV: fractura no vertebral; FOC: fractura osteoporótica de cadera; FPF: fractura proximal del fémur; F. Colles: fractura de Colles.

1.2.4 Epidemiología y factores de riesgo de la alteración de la densidad mineral ósea (ADMO) en la EII

Los pacientes con EII tienen una mayor prevalencia de baja densidad mineral ósea (BDMO) comparados con la población general (107, 108). La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con EII varía significativamente dependiendo de la población estudiada (tanto etnia como localización geográfica-climática), diseño del estudio, características de la EII (tiempo de evolución de la enfermedad, actividad, proporción de tratamientos con corticoides y/o inmunosupresores o cirugía), pero oscila entre el 16%-77% y 5%-41%, respectivamente, con un riesgo relativo de fractura de un 40% más alto que en la población general (47, 109-111). Al diagnóstico, la prevalencia de la ADMO es baja, pero en el seguimiento, los cambios en la DMO son similares a los esperados (109). Una proporción significativa de los pacientes con EII puede normalizar la densidad ósea tras permanecer 3 años en remisión(112). Sólo existen unos pocos estudios que han investigado los cambios en la DMO de forma prospectiva(47). Debido a su alta prevalencia es imperativo para el médico reconocer a estos pacientes con riesgo de osteoporosis y actuar con medidas preventivas o terapéuticas según precisen (110). Estudios prospectivos y transversales nos sugieren que el riesgo de fractura incrementa por cada 1,4-2,6 DE que decrece en la DMO medida en la DXA(113). El significado asignado al T-score en términos de riesgo absoluto de fractura difiere con la edad. Por ejemplo, un T-score de -3 está asociado a una probabilidad del 14,1% de fractura osteopórotica en mujeres de 50 años, pero la probabilidad es del doble en una mujer de 70 años(114).

La DMO es un marcador esencial predictor del riesgo de fractura, pero no es el único marcador del riesgo, por lo que se debe de combinar con otras variables clínicas para predecir el riesgo de fractura(109). De hecho, el mayor factor de riesgo para una fractura vertebral es haber presentado una fractura vertebral previa (RR, 4.4;3.6-5.4, IC95%) y, el riesgo es alto incluso cuando la DMO es normal. Las fracturas vertebrales también predicen las fracturas no-vertebrales (incluyendo las fracturas de cadera con un riesgo del 2.3; 2.0-2.9, IC95%)(115).

Se han identificado una serie de variables clínicas como factores de riesgo para osteoporosis en la población general, algunas dependientes de la DMO y otras no. Estos factores de riesgo se describen en la tabla 11.

Los estudios poblacionales han demostrado que los factores predisponentes a los cambios en la DMO en los pacientes con EII son similares a los de la población general (116, 117), aunque la importancia relativa de cada factor de riesgo queda por establecer(47), existiendo resultados muy heterogéneos en los estudios de prevalencia que han intentado evaluar cuáles son los factores más relevantes (70). En la patogénesis de la alteración de la DMO en los pacientes con EII están implicados múltiples factores que podrían explicar el riesgo incrementado de fracturas en estos pacientes: edad, inmovilización, factores genéticos, malabsorción de vitaminas y nutrientes, uso de corticoides, inflamación crónica, afectación extensa de la EII o resección de intestino delgado(47, 70, 110, 111). En la tabla 12 se recogen los principales factores de riesgo descritos en la literatura que predisponen a una baja DMO en la EII y, a continuación, analizaremos más en profundidad los que más relevancia clínica y/o controversia suponen.

Tabla 11. Factores de riesgo para una baja DMO en la población general

Edad*
>55 años en varones
postmenopausia en mujeres
Sexo femenino*
Factores hormonales:
Menarquia tardía
Menopausia precoz
Inmovilidad
Zona geográfica*: latitud lejana al ecuador
Raza caucásica*
Hábitos tóxicos*
Tabaco
Ingesta de alcohol > 3 unidades al día
Enfermedades que cursan con malabsorción:
EII
Enfermedad Celíaca
Gastrectomizados
Insuficiencia Pancreática Exocrina
EPOC
ERC
Hepatopatía crónica
Artropatías Inflammatorias*
Artritis Reumatoide
Artritis Psoriásica
Espondiloartropatía asociada a la EII
Enfermedades endocrinas
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipogonadismo
Factores nutricionales
IMC ≤ 19 Kg/m ²
Carencia de calcio, vitamina D de vitamina K
Estado de malnutrición a pesar de IMC > 19 Kg/m ²
Fármacos
Corticoides
Heparina
IBPs
Ciclosporina A
Inhibidores de aromatasa
Osteogénesis imperfecta
Antecedentes personales o familiares de fractura patológica*

*Independientes de DMO.

DMO: densidad mineral ósea; **EII:** enfermedad inflamatoria intestinal; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ERC:** enfermedad renal crónica; **IMC:** índice de masa corporal; **IBPs:** inhibidores de la bomba de protones.

Tabla 12. Factores de riesgo para osteoporosis en EII(110, 118)

Edad
▪ >55 años en varones
▪ postmenopausia en mujeres
Factores nutricionales
▪ Carencia de calcio, vitamina D y vitamina K
▪ $IMC \leq 19 \text{ Kg/m}^2$
▪ Estado de malnutrición a pesar de $IMC > 19 \text{ Kg/m}^2$
Hipogonadismo
Tabaco
Uso crónico y recurrente de corticoides
Estado de inflamación crónica, lo que implica una alteración en el sistema RANK-RANKL-OPG
Características de la EII:
▪ Resección intestino delgado
▪ Afectación extensa

IMC: índice de masa corporal; **RANK:** activador del receptor del factor de necrosis (NF)κB; **RANKL:** ligando del RANK; **OPG:** osteoprotegerina.

1.2.4.1 El papel de la inflamación

La pérdida ósea no se debe sólo a la inflamación crónica del intestino, sino que también se observa en otros procesos inflamatorios crónicos no intestinales como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la artritis psoriásica(119). La inflamación sistémica produce niveles elevados de células inflamatorias que interactúan con las células del hueso a través de múltiples mecanismos causando, entre otros procesos, destrucción ósea(120). En la EII, la respuesta inmune, mediada por linfocitos T y otras células inflamatorias como los macrófagos, conlleva a la producción de diferentes citoquinas proinflamatorias. Muchas de estas citoquinas proinflamatorias son activadoras de osteoclastos y su presencia, en niveles elevados, les hace desempeñar un papel importante en la osteoporosis mediada por inflamación(110). En la tabla 13 se describen las principales citoquinas y factores de crecimiento implicados(118).

Tabla 13. Mediadores solubles involucrados en la fisiopatología de la pérdida ósea asociada a inflamación (Adaptado de H. Tilg et al., Gut. 2008)(121)

Mediador soluble	Función
RANK-L	Activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa B. Citoquina clave para la inducción y mantenimiento de osteoclastos por fijación a su receptor RANK
OPG	Osteoprotegerina. Receptor soluble para RANK-L y potente inhibidor de osteoclastogénesis.
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa. Es la citoquina proinflamatoria clave que directa o indirectamente promueve la osteoporosis asociada a inflamación
IL-1 β	Interleuquina 1 beta. Promueve la osteoclastogénesis en presencia de niveles permisivos de RANK-L. Junto con el TNF- α provoca sustancialmente la osteoclastogénesis y la destrucción ósea
IL-6	Interleuquina 6. Citoquina de respuesta de fase aguda. Los anticuerpos anti IL-6 inhiben la formación de osteoclastos. Los niveles de IL-6 y ciertos polimorfismos genéticos IL-6 se asocian con la alteración de la DMO en la EII
INF- γ	Interferon gamma. El efecto sistémico del INF- γ en la remodelación del hueso es la pérdida ósea promoviendo la activación de las células T. Sin embargo, el INF- γ puede inhibir la osteoclastogénesis actuando directamente en la diferenciación de los osteoclastos
M-CSF	Factor estimulador de colonias de macrófagos. Es producido en las células estromales y es crucial para la supervivencia de los macrófagos y para la osteoclastogénesis
IL-17, IL-23	Interleuquina 17 e interleuquina 23. Citoquinas que intervienen en la osteoclastogénesis.

En una reveladora publicación realizada por reumatólogos en 1999 se comenzó a clarificar el proceso de “pérdida ósea inducida por la inflamación”. En este trabajo, Kong y cols.(122), demostraron el papel de las células T sistémicas en la maduración de los osteoclastos a través de la activación del RANK-L, sugiriendo así un nuevo rol para

las células T en el proceso de la remodelación ósea. En el mismo año, se describió la función de la interleukina (IL) 17 en la osteoclastogénesis, función que es llevada a cabo también mediante la inducción de la expresión del RANK-L.

Posteriormente, en 2005, varios estudios(121, 123) evidenciaron la alteración del sistema RANK-RANKL-OPG en la EII. En 2006, Sato y cols.(124) describieron que el subtipo de células T que intervenían en la osteoclastogénesis eran las Th1 y, examinando el subgrupo poblacional, identificaron que la alianza formada por IL-23-IL17 tiene un papel más importante en la destrucción ósea de las articulaciones artríticas que la formada por IL-12-IFN γ . Sin embargo, fue en 2012, cuando Oostlander y cols.(125) evidenciaron por primera vez el posible papel de las células T en la pérdida de masa ósea de los pacientes con EII. En dicho estudio, las células mononucleares de los pacientes con EC quiescente y controles sanos fueron separadas en células T, células B, células sin la fracción B y T y formación de osteoclastos en ausencia del factor RANKL y M-CSF. Los cultivos que contenían células T de EC se caracterizaron por un importante aumento en la diferenciación de osteoclastos, lo que además se correlacionó con la producción de niveles elevados de IL-17 en el cultivo. En base a estos resultados, los autores sugirieron el rol de las células T y de la IL-17 en la osteoporosis de los pacientes con EC.

En 2015, Ciucci y cols.(120) demostraron, utilizando dos modelos bien caracterizados de la EII (ratones IL10 $^{-/-}$ y Rag1 $^{-/-}$) y en pacientes con EC, que las células T CD 4 $^{+}$ productoras de IL-17 y TNF- α , pero no IFN- γ , son capaces de reclutar células progenitoras de osteoclastos de la médula ósea para inducir la osteoclastogénesis, estableciéndose así un vínculo permanente entre el mantenimiento de la inflamación crónica en la EII y la destrucción ósea. Este hecho ha permitido desarrollar dianas terapéuticas contra la IL-17 en la EII.

1.2.4.2 El papel de los corticoides

Los corticoides (CEs) son un pilar importante en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas y uno de los factores de riesgo que más fuertemente se asocian con la osteoporosis (109). Los mecanismos por los cuales los CEs producen pérdida ósea no se conocen en su totalidad. Se sabe que incrementan la expresión del RANKL y disminuyen la OPG a dosis bajas (<10 mg prednisona por día), aumentando así la actividad de los osteoclastos (126-128); presentan un efecto negativo sobre las hormonas de la glándula adrenal y hormonas sexuales, reduciendo la producción de estrógenos y testosterona, lo que conlleva al incremento de la resorción ósea (129) y, reducen la absorción intestinal de calcio e inhiben la reabsorción de calcio a nivel renal, haciendo que el balance negativo de calcio generado estimule a la hormona paratiroidea y de lugar a un hiperparatiroidismo secundario (126, 130).

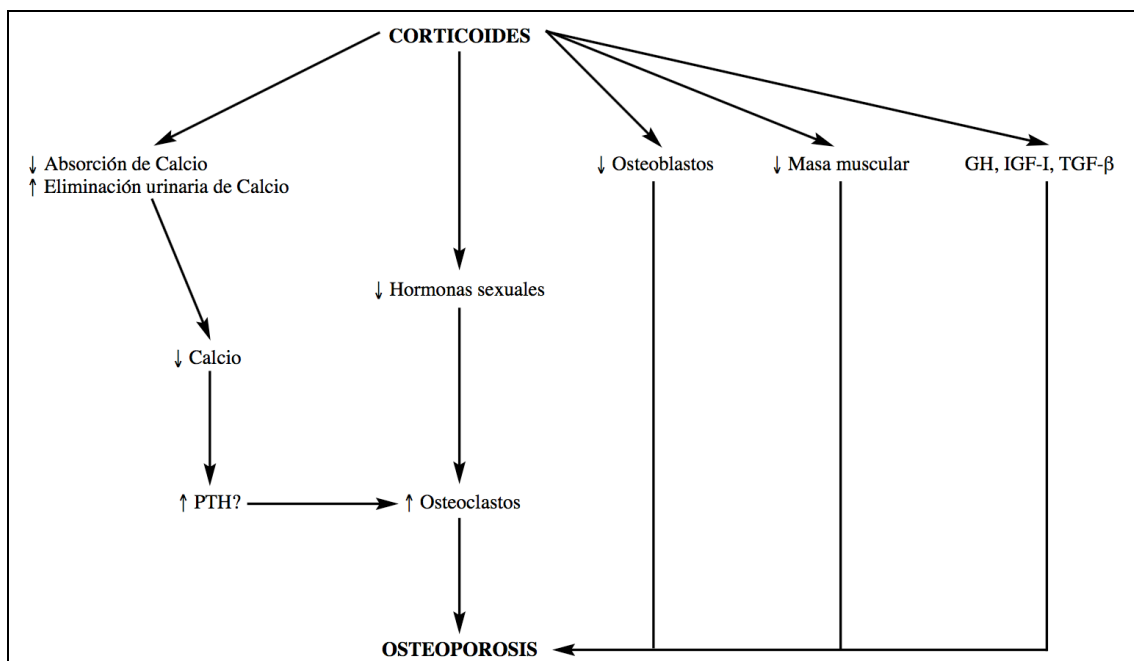


Figura 5. Osteoporosis corticoidea(131)

En los pacientes con EII se estima que el 50% de los pacientes están expuestos a corticoides en los cinco años siguientes al diagnóstico y, un 20%, han usado al menos 3 gramos de prednisona en el período de un año(132). Aproximadamente, la mitad los pacientes con EII y fractura tiene historia reciente de uso de CE(133). En un estudio realizado por Abraham et al.(134) en 166 pacientes con EII, obtuvieron un riesgo de osteoporosis 2 veces mayor en pacientes que estaban en tratamiento con corticoides. Sin embargo, es difícil separar el impacto de los esteroides sobre la DMO del impacto generado por la EII, ya que generalmente se administran a pacientes con enfermedad más severa(109, 135). El riesgo de fractura es mayor en los primeros 3 meses de tratamiento con CE y, una vez suspendida la terapia, el riesgo va decreciendo; sin embargo, largos períodos en tratamiento con CE producen una pérdida irreversible de masa ósea(110). La osteoporosis inducida por CE es dosis-y duración-dependientes. Un estudio británico observó que dosis de 2,5 mg de prednisona o su equivalente estaban asociadas a mayor riesgo de fractura y, este riesgo, se incrementaba con dosis mayores(127). Silvennoinen et al. encontró que la media de la DMO fue un 15% más baja en los pacientes con EII que habían recibido más de 2 g de prednisona en el año previo comparado con aquellos que no había recibido CE. También, el grupo de Bernstein et al.(136) obtuvo un incremento relativo del 75% de probabilidad de osteoporosis en pacientes que habían usado >7,5 mg de prednisona/día, al menos durante 90 días en el año previo en el que se midió la DMO. Todos los CE (prednisona, prednisolona y metilprednisolona) tienen efectos adversos sobre el hueso similares cuando se usan a dosis antiinflamatorias equivalentes. Estos efectos adversos se pueden limitar utilizando corticoides orales de acción local sobre la mucosa con una baja biodisponibilidad sistémica, como la budesonida(110, 128).

1.2.4.3 Edad y edad al diagnóstico

La edad avanzada es un factor de riesgo significativo que no debe de ser infraestimado. Numerosos estudios han demostrado el impacto que la edad avanzada ejerce sobre DMO, y han demostrado que el riesgo de fractura es edad-dependiente (135, 137). Sin embargo, también se ha observado que los pacientes con EC con una baja DMO eran más jóvenes que aquellos con una DMO normal y que los pacientes

diagnosticados antes de los 18 años de EC presentaban una DMO reducida con respecto a los diagnosticados después de los 18 años (138, 139).

1.2.4.4 Diferencias entre sexos

La mayoría de los estudios realizados observan un riesgo similar de osteoporosis y fracturas en hombres y mujeres con EII (109, 135, 137).

1.2.4.5 Diferencias entre EC y CU

Parece que el riesgo asociado a fracturas es similar en EC que en CU (109, 137), aunque los datos publicados en la literatura sobre las diferencias entre el metabolismo óseo entre ambas enfermedades son controvertidos. En un estudio canadiense de cohortes realizado por Bernstein et al. Se objetivó un riesgo de fractura incrementado en un 41% en los pacientes con EII comparados con los controles, siendo el riesgo similar para EC y CU (107). Estos resultados difieren de los resultados de los dos estudios daneses realizados por Vestergaard et al.; el primero (140) mostró un riesgo de fractura 2,5 veces mayor en mujeres con EC que en hombres con CU, y el segundo (141), un incremento también en EC pero no en CU. En un estudio realizado por Van Staa et al. sobre el riesgo de fractura en la EII (108), encontraron un riesgo aumentado tanto en EC como CU, siendo mayor en pacientes con EC. Observaron que los pacientes con EC requerían con más frecuencia el uso de CE orales y, cuando la actividad de la enfermedad y el uso de CE estaban controlados, no encontraron diferencias en la tasa de facturas entre las dos enfermedades. El estudio realizado por Ardizzone et al.(142), donde el objetivo principal era estudiar las diferencias en el metabolismo óseo entre EC y CU, observaron que no había diferencias entre ambas enfermedades, aunque sí se relacionaba con la duración de la enfermedad en la EC, el sexo masculino y el tratamiento con CE en la CU. En una reciente publicación española realizada por Casals-Seoane et al.(143) donde se analiza el curso clínico de las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con EII de forma prospectiva a lo largo de 5 años, encuentran una mayor prevalencia de los mismos en EC que en CU (76% vs 41%),

especialmente en términos de osteopenia (63% vs 21%). La ADMO podría ser una característica de la EC en el momento del diagnóstico, mientras que en la ADMO en la CU podría estar más influenciada por el impacto de la actividad inflamatoria intestinal y el uso de corticoides (143) .

1.2.4.6 Tabaco

Varios estudios han demostrado el efecto negativo del tabaco sobre el metabolismo óseo en los pacientes con EII (112, 143-146);, sin embargo, los mecanismos implicados no se conocen bien(132).El tabaco parece estar relacionado con una deficiencia de vitamina D que podría explicarse por la alteración del metabolismo hepático que produce sobre la 25-hidroxilasa. Existe también evidencia de que el tabaco altera la absorción gastrointestinal de calcio. Además, los fumadores suelen asociar unos hábitos de vida poco saludables que afectan a la salud del hueso, como baja ingesta de vitamina D, ausencia de ejercicio y mayor Ingesta de alcohol. La asociación del tabaco con los niveles de estradiol es controvertida, pero algunos estudios demostraron que el tabaco altera el metabolismo de los estrógenos provocando una menor concentración de estradiol libre en plasma. Los estudios realizados en la relación existente entre el tabaco y el eje RANK-RANKL-OPG demostraron que los fumadores presentan menores niveles de OPG sin diferencias en los niveles de RANKL(132).

1.2.4.7 El papel de la vitamina D

El déficit de vitamina D es común los pacientes con EII, incluso en aquellos de reciente diagnóstico. La prevalencia comunicada en la literatura es muy variable, y oscila entre el 16-95% (147).Probablemente, tanta heterogeneidad en la prevalencia de la vitamina D en la EII se deba, en parte, a que aún no existe un consenso claro sobre los valores estimados requeridos, a una malinterpretación de los datos propuesto por la IOM(148) y a la diferencia en los niveles de corte que establecen los estudios publicados en la literatura para definir la deficiencia de vitamina D (149, 150).

En 2011, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM)(148) estimó un valor de corte en los niveles séricos de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l) que se correlacionaban con la deficiencia de vitamina D. Junto a esta definición, emitió también dos conceptos: el EAR –Estimated Average Requirement-, requerimientos de ingesta estimados para que el 50% de la población tuviese unos niveles adecuados de vitamina D séricos, y el RDA –Recommended Dietary Allowance-, requerimientos de vitamina D para que el 97,5% presente unos niveles adecuados de vitamina D sérica. El EAR para la vitamina D se ha establecido en 400 UI/día para una persona de 1-70 años de edad, y 600 UI/día para una persona >70 años –ingesta correspondiente para mantener unos niveles en suero de 25(OH)D de 16 ng/ml (40 nmol/l). Los RDAs son 600UI/día y 800 UI/día, respectivamente, para corresponder con unos niveles séricos de 25(OH)D de 20 ng/ml (50 nmol/l). Hay que notificar que el EAR y RDA asumen una mínima o ninguna exposición solar. La IOM anticipó que el objetivo es que la población sana alcanzase niveles por encima del EAR y no del RDA. Estos datos hay que individualizarlos e interpretarlos. En pacientes con factores de riesgo para EMO en los que hay que asegurar unos niveles óptimos de vitamina D, se recomienda tomar como referencia el RDA; sin embargo, si pretendemos que toda la población mantenga niveles por encima del RDA, estaremos sobrediagnosticando y sobretratando a un grupo de la población(149).

Las causas atribuibles al déficit de vitamina D en la EII, algunas iguales a la de la población general, son variables: reducción en la absorción intestinal de vitamina D por enfermedad ileal, alteración de la circulación enterohepática, insuficiencia renal, reducción de la ingesta y disminución a la exposición solar(110).

La función principal y mejor conocida de la vitamina D es el mantenimiento de la salud ósea a través de la regulación del calcio y fósforo. Sin embargo, en las dos últimas décadas, numerosas investigaciones han implicado a la vitamina D en otros procesos fisiopatológicos, como son la función regulación del sistema inmune innato, fisiología cardiovascular y renal, y su implicación en el cáncer(147). Cada vez más son las publicaciones realizadas sobre el rol que juega la vitamina D en la patogénesis de la EII. Parece que la vitamina D contribuye a la activación de la respuesta inmune mediada por

las células T, la cual disminuyen la integridad de la barrera de la mucosa intestinal con un aumento del riesgo de infección microbiana. La vitamina D es necesaria para la regulación de las proteínas de barrera. Cuando se administra vitamina D a ratones IL-10 knockout, disminuye la actividad de la enfermedad(128). A pesar de estos datos emergentes y prometedores, aún existen limitaciones en la literatura. La idea de que niveles bajos de vitamina D se asocie con el incremento de la actividad de la EII, en particular de la EC, se soporta principalmente en estudios de modelos animales experimentales y estudios observacionales. Existe un estudio prospectivo que utiliza un modelo de regresión para predecir el estatus individual de vitamina D(147); y otro, recientemente publicado, controlado, aleatorizado, doble-ciego (N=27), donde observan el efecto que ejerce la suplementación de la vitamina D en la mejoría de la permeabilidad de la barrera intestinal y de la actividad inflamatoria en pacientes con EC(151). Se necesitan más estudios para clarificar el papel de la vitamina D en la inmunogenicidad y en la patogénesis de la EII, y establecer unas dosis adecuadas que no supongan un riesgo ni superen los niveles de toxicidad.

La deficiencia de hormonas sexuales pueden también perjudicar la salud ósea, pero no existe una estrategia desarrollada para medir las hormonas sexuales en pacientes con EII(115).

1.2.4.8 Composición corporal

Un bajo índice de masa corporal (IMC) es un factor de riesgo para fracturas(152), pero si la obesidad es un factor protector no está claro porque parece que se asocia con el riesgo de algunas fracturas osteoporóticas(153, 154). En el metanálisis publicado por Johansson et al. (155) observaron un ligero aumento del riesgo de fracturas en mujeres con aumento del IMC, concluyendo que la composición corporal parece ser más importante que el IMC en los efectos sobre el metabolismo óseo. Muchos pacientes con EII presentan pérdida de masa muscular, lo cual conduce a una pérdida de masa ósea secundaria a una disminución de la estimulación producida por la carga mecánica del músculo sobre el esqueleto(156). Algunos estudios(156, 157)realizados en pacientes

con EII mostraron que la alteración de la DMO se correlacionaba con la pérdida de masa muscular pero no con la pérdida de grasa.

1.2.4.9 Cirugía

- *Cirugía en CU:* la proctocolectomía con reservorio ileoanal es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes que requieren cirugía en CU. No está claro si este tipo de cirugía presenta beneficios(158) o perjuicios(159) sobre la DMO. Existen estudios que demuestran un incremento de la DMO tras la cirugía, posiblemente secundaria a la posibilidad de interrumpir el tratamiento con corticoides, mejorar el estado nutricional y disminuir la producción de citoquinas creadas bajo el estado inflamatorio permanente(158). Otros estudios, sin embargo, reportan una baja DMO tras la colectomía total, que se podría explicar, por los cambios producidos en la anatomía del intestino delgado reduciendo su función en absorción de sales biliares y favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano, con lo que finalmente repercute en una reducción en la absorción de Vitamina D. La inflamación del reservorio ileal incrementa los niveles de citoquinas, como la IL-1, IL-6, y TNF α , ocasionando una estimulación de la actividad de los osteoclastos y, por consiguiente, de pérdida ósea(159)

- *Resección intestinal en EC:* la cirugía más frecuente en la EC es la resección del íleon terminal, lo que lleva implícito una deficiencia de vitamina D. En un estudio realizado por Gupta y colaboradores(160) observaron una baja DMO en los pacientes con EII portadores de ostomía (97% de ellos eran EC con ileostomía). Estos pacientes asociaban un bajo IMC y se observaba una estabilización en la DMO conforme pasaba el tiempo tras la ostomía. Los pacientes con EII y ostomía tienen un alto riesgo para pérdida ósea, por lo que deben de ser monitorizados de forma estrecha, especialmente si tienen factores de riesgo como un IMC bajo e historia previa fracturas(160).

1.2.4.10 Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)

Estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre IBPs y una baja DMO. Se postula que el mecanismo causante sería un descenso en el pH gástrico que interferiría con la absorción de calcio, aunque esta teoría ha sido cuestionada. Los datos disponibles requieren una evaluación del riesgo-beneficio del uso de IBPs a largo plazo, especialmente en pacientes con riesgo de osteoporosis(128).

1.2.4.11 Factores genéticos

El descubrimiento de los genes Wnt (genes wingless) permitió conocer mejor el mecanismo de la osteoporosis. Wnt juega un papel fundamental en la regulación del funcionamiento de los osteoblastos, sin embargo, aunque los mecanismo precisos no se conocen aún, existe evidencia de la implicación de la β -caterina(110).

1.2.5 Diagnóstico de osteoporosis en EII

El diagnóstico de osteoporosis en la EII es igual que para la población general y se basa en el cálculo de la DMO mediante la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), definida como un valor de DMO al menos 2,5 derivaciones estándar por debajo de la media de la DMO de un adulto joven y sano(47, 109, 135, 161). En niños, la relación entre la DMO y el riesgo de fracturas no está bien establecido, por lo que se recomienda el Z-score. Un Z-score <-2 se debería considerar por debajo del rango esperado para la edad con necesidad de tratamiento en el contexto de factores de riesgo de fractura (bajo peso, fractura previa, medicación, actividad de la EII)(47).

La tomografía computarizada (CT) o entero-TC tiene la capacidad para medir la DMO de la columna lumbar, y el T-score es comparable con los obtenidos de la DEX, por lo que podría ser utilizada para excluir osteoporosis en aquellos pacientes con EII que se vayan a realizar esta prueba radiológica para evaluar el intestino delgado(162). La tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución, la densitometría ultrasónica cuantitativa, la resonancia magnética de alta resolución y la espectroscopia por resonancia magnética son técnicas en investigación y no se recomiendan para el screening de osteoporosis(47).

La OMS ha desarrollado una herramienta web interactiva, FRAX (Fracture Risk Assessment Model)(163), que incluye 10 factores de riesgo y que permite calcular la probabilidad en 10 años de fracturas osteoporóticas en ausencia de mediciones directas de DMO. Las herramientas de predicción de riesgo como la FRAX le dan importancia a otros factores de riesgo a parte de la DMO(110) y pueden ser útiles en determinadas situaciones en aquellos que requieren modificaciones terapéuticas sin necesidad de realizar una DXA(164, 165), aunque FRAX no ha sido validada en la población de EII ni en individuos < 50 años(47). En un estudio griego donde se evaluó el riesgo de fractura incrementado en una población de 134 pacientes con EII comparando la DXA con la herramienta FRAX, resultó que el índice FRAX parecía sobrestimar el riesgo de fractura(166).

Los marcadores de remodelado óseo séricos no se correlacionan bien con la DMO y no están indicados para el diagnóstico de osteoporosis o para establecer el riesgo de la misma. Son útiles para el estudio de la osteoporosis secundaria(109).

1.2.6 ¿Cuándo y en quién evaluar la DMO?

No está justificado solicitar una DXA de forma rutinaria en todos los pacientes con EII, sino que es más apropiado seleccionar aquellos pacientes con más riesgo de fractura para evaluar la DMO (menopausia, hombres mayores de 50 años con EII, antecedente de fractura no traumática, uso de corticoides durante más de tres meses o ciclos recurrentes, artritis reumatoide)(47, 167). Así lo proponen las guías británica y americana de gastroenterología(109, 135), las únicas específicas para la EII que disponemos actualmente, y que no difieren de las recomendaciones en la población general. Conocemos los factores de riesgo asociados, pero es difícil saber su relativa importancia y, por tanto, no disponemos de un sistema de puntuación que nos seleccione aquellos pacientes con más riesgo candidatos a la primera evaluación con DXA. A pesar de no tener un sistema de puntuación fiable, el sentido común sugiere que pacientes con las características mostradas en la tabla de factores de riesgo 11 y 12, junto con aquellas de EII muy activa, de pobre respuesta al tratamiento y, en general, de mal control de la enfermedad, deberían considerarse para la realización de una DXA. Tampoco tenemos habilitado un umbral de DMO por debajo del cual se indique tratamiento y, aunque la medición de la DMO no está diseñada para la indicación de tratamiento, ante T-score $<-2,5$ sería recomendable prescribirlo. La DMO se debería combinar con otros factores de riesgo para tomar la decisión en la prescripción del tratamiento, así, ante un paciente con una DMO ligeramente reducida (ej. T score $<-1,5$) y varios factores de riesgo asociados se le debería ofrecer tratamiento. El T-score es muy dependiente de la edad para predecir fractura, factor de riesgo que debemos de tener siempre presente(135). En el seguimiento de la DMO, se recomienda una DXA cada 2 años en pacientes con osteopenia y cada 2-3 años si la DXA es normal(110, 167). Los pacientes que reciben tratamiento con corticoides durante un periodo largo de tiempo, especialmente en contexto de factores de riesgo y cuando el T-score se aproxima al

umbral para el tratamiento con bifosfonatos (T-score <1.5), requieren un abordaje diferente, y se recomienda una DXA anual(47, 135, 167). Si el paciente tiene osteoporosis o fractura patológica, se deben investigar causas secundarias y se recomienda un estudio analítico con hemograma completo, calcio sérico, fosfatasa alcalina, proteinograma y testosterona en hombres(110). Estas recomendaciones no difieren de la población general y no están basadas teniendo en cuenta las características de la EII (167).

Aunque la DMO es la primera modalidad para evaluar la presencia de osteoporosis, la baja DMO no es el único determinante de riesgo de fractura. De hecho, en más de 2/3 de las personas que desarrollan fracturas no traumáticas la DMO no está por debajo del umbral definido para osteoporosis(168, 169), es decir, no existe una asociación lineal entre DMO y riesgo de fractura espontánea. El mejor predictor de una futura fractura es una fractura vertebral previa(47, 109).

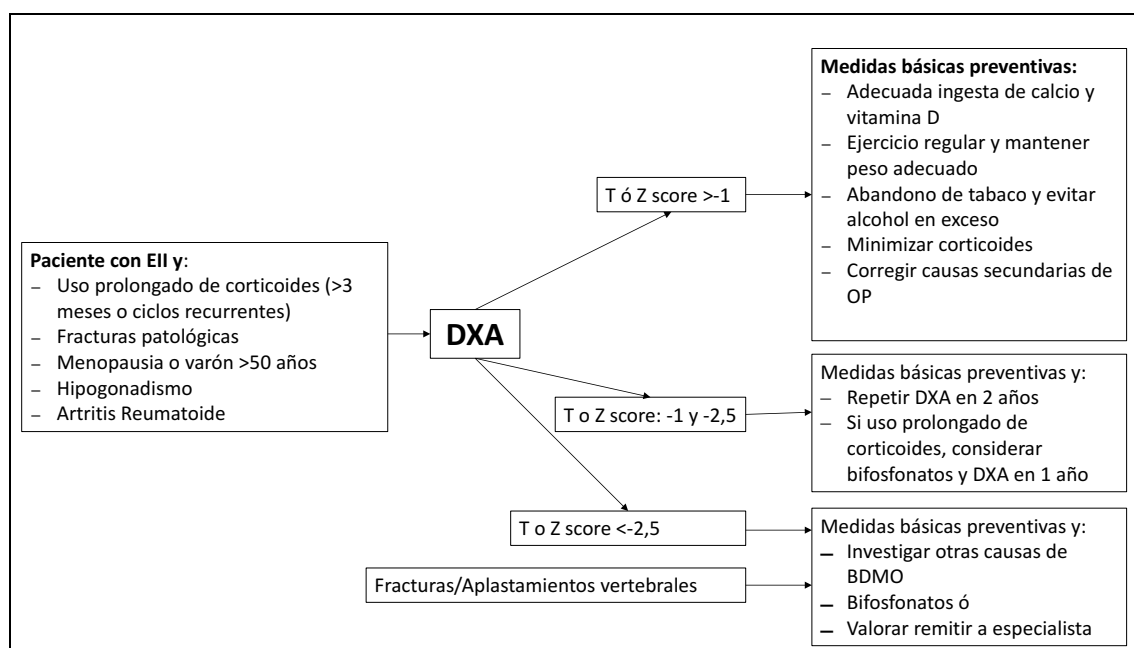


Figura 6. Algoritmo para el manejo de sospecha de baja DMO en EII. Modificado de CN. Bernstein. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2006.

1.2.7 Tratamiento

La evidencia para el tratamiento y prevención de osteoporosis en pacientes jóvenes es limitada debido a que la mayoría de los estudios están realizados en mujeres postmenopáusicas, por lo que no existe suficiente evidencia científica para realizar recomendaciones en los pacientes con EII y ADMO.

En las tablas 14 y 15 se resumen las recomendaciones de tratamiento de las guías clínicas de la sociedad británica (BSG)(135) y americana (AGA)(109) de gastroenterología para el manejo de la osteoporosis en los pacientes con EII.

Las medidas preventivas se aconsejan en todos los pacientes, y éstas incluyen: mantener un peso adecuado, fomentar el ejercicio, abandono del hábito tabáquico, evitar la ingesta excesiva de alcohol y el mantenimiento de una dieta adecuada que incluya una ingesta de calcio de 1 g/día(47, 109, 135).

Es conveniente mantener la vitamina D en los rangos recomendados, y para ello, generalmente se requieren 1000 UI (25 µg) diarias (mayores en caso de que exista déficit) (47).

El papel que juega la suplementación de calcio y vitamina D ha sido debatida en los últimos años en varios metaanálisis. Grant y cols.(170), en un estudio controlado y aleatorizado, demostró que dicho tratamiento era ineficaz para la prevención de fracturas en población general. En otro reciente estudio aleatorizado(171) se observó un modesto beneficio en la prevención de fracturas en población general, sin embargo, este beneficio no se observó con la administración de vitamina D sin asociación al calcio. En EC se ha demostrado recientemente que la suplementación de calcio y vitamina D está asociada con un incremento de la mediana anual en la DMO del 0,76% en 4 años(172). El tratamiento con 500-1000 mg/ día de calcio y 800-1000UI/día de vitamina D parece que incrementar la DMO en los pacientes con EII(173). En el metaanálisis realizado por Melek y cols.(174) sobre la eficacia del tratamiento en BDMO en la EII, se evidenció que el uso de calcio y vitamina D está asociado sólo con un pequeño aumento en la DMO, y su efecto en la reducción de fracturas en mujeres postmenopáusicas es

controvertido, por lo que no se encuentra suficiente evidencia científica para su recomendación. Las guías BSG(135), AGA(109) y ECCO(47), recomiendan la suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes con EII que comiencen tratamiento con CEs.

En dicho metaanálisis, también se evaluó la eficacia de los bifosfonatos en el tratamiento de BDMO en EII y en la reducción del riesgo de FV, aunque no en el de FNV, concluyendo que existe suficiente evidencia científica como para su recomendación(174). La AGA(109) y la BSG(135) recomiendan los bifosfonatos en pacientes con EII si se encuentran en tratamiento prolongado CE (>3 meses) o en pacientes con riesgo alto de fracturas con T-score por debajo de la normalidad (bibliografía). La osteonecrosis de mandíbula es un efecto secundario poco frecuente (<1%) de los bifosfonatos, pero los pacientes con un deficiente estado dental deberían llevar a cabo un examen dental que incluyese una radiografía, antes de iniciar el tratamiento con los mismos(175).

Está disminuyendo de forma progresiva la utilización de calcitonina y raloxifeno, a medida que la evidencia científica publicada demuestra que tan sólo se asocian a un pequeño incremento en la DMO y una mínima reducción de FV, sin observarse evidencia en la reducción de fracturas de cadera y otras fracturas periféricas(47). En el metanálisis realizado por Melek y cols.(8) , tampoco se encuentra suficiente evidencia científica para la recomendación de calcitonina.

Ni la teriparitida, el ranelato de estroncio o el denosumab han sido estudiados de forma prospectiva en pacientes con EII, por lo que no se puede recomendar su utilización(47).

Todos los pacientes con enfermedad activa de forma persistente se deben tratar con terapia inmunosupresora (tiopurinas, anti- integrinas, anti-TNF) ajustándose a las guías de recomendación, con el fin de evitar el tratamiento prolongado con esteroides y la actividad inflamatoria persistente(176).

En los casos de osteoporosis severa es conveniente remitirlos al especialista(47).

Tabla 14. Recomendaciones según la BSG para la prevención de fracturas en adultos con EII(135)

Recomendaciones generales	Tratamiento para conseguir/mantener remisión EEI	Si uso de esteroides	DEX si alto riesgo de osteoporosis (2 o + de)	Tratamiento de osteoporosis si T-score bajo y factores de riesgo asociados
Control del peso mediante ejercicio físico(B)	Uso precoz azatioprina/mercaptopurina	En > 65 bifosfonatos al inicio de corticoides (A) < 65 y alto riesgo que requieren corticoides > 3 meses: DEX y bifosfonatos si T-score> 1.5(D)	Actividad mantenida de la enfermedad	Bifosfonatos orales a largo plazo(B)
Control dietético(C)	Limitar uso de corticoides (budesonida, si es posible, en afectación ileal)		Pérdida peso >10%	Ácido ibandronico iv 3 meses si intolerancia a bifosfonatos orales
Adecuado control del calcio en la dieta (añadir comprimidos de Ca si es necesario para asegurar dosis 1 gr/día)(B)	En EC uso de dieta elemental o polimérica antes de uso de corticoides	Tratamiento con vit. D y Ca durante tratamiento(D)	IMC < 20	Si intolerancia o fallo bifosfonatos: – Raloxifeno: mujeres postmenopáusicas(B) – Teriparatide(B) – Calcitonina intranasal(B)
Chequear y tratar déficit de vitamina D(B)	Considerar biológicos o cirugía si no remisión		Edad>70	IMC bajo en hombres: chequear testosterona y tratamiento sustitutivo (C)
No fumar(B)				
Control consumo alcohol(C)				

Grado de recomendación” Oxford Centre” para medicina basada en la evidencia: **A, B, C, D**

Tabla 15. Recomendaciones de la AGA sobre la EMO en la EII(109)

Recomendaciones de manejo	Grado de evidencia
Todos los pacientes deben recibir medidas educacionales sobre importancia de hábitos saludables y de los suplementos de Ca y vit. D	D
Intentar reducción de dosis de corticoides al mínimo y valorar inmunosupresores en el proceso de retirada de corticoides	D
Tratamiento con vit. D y Ca en pacientes con alto riesgo / osteoporosis probada. 1000 mg/día de Ca elemental en hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas/1500 mg/día en mayores de 50 años	D
La FDA ha aprobado tratamiento con estrógenos para la prevención de osteoporosis (postmenopáusicas), pero debe balancearse el riesgo	D
FDA ha aprobado el uso de moduladores selectivos de receptores de estrógenos para la prevención y manejo de osteoporosis en mujeres menopáusicas. En pacientes con EII se recomienda consulta con especialista de enfermedades óseas antes de su uso	D
Se recomienda uso de testosterona para el tratamiento de hipogonadismo en hombres	D
FDA ha aprobado el tratamiento con bifosfonatos para tto y prevención de osteoporosis en pacientes con osteoporosis conocida, fracturas atraumáticas, y si no es posible la retirada de corticoides tras 3 meses	D
Calcitonina nasal o subcutánea puede considerarse como tratamiento alternativo cuando están contraindicados o no se toleran agentes antiresortivos	D
No se recomienda tratamiento con Fluoride para osteoporosis en EII	D

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La EII es una entidad crónica que afecta mayoritariamente a personas jóvenes y con una incidencia creciente. Numerosos datos ponen de manifiesto una elevada prevalencia de la alteración de la DMO en pacientes con EII con respecto a la población general, lo que implica un mayor riesgo de fracturas, una mayor morbilidad, un impacto sobre la calidad de vida en este grupo de pacientes y un aumento en los costes económicos. No obstante, existe poca información acerca de esta complicación en nuestra zona geográfica, así como de los factores de riesgo asociados en los pacientes que siguen las recomendaciones de profilaxis recogidas en las guías clínicas británicas y norteamericanas a principios de la década de los 2000.

HIPÓTESIS

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en los pacientes españoles con EII es alta.

OBJETIVOS

1. **Objetivo principal:** evaluar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con EII y los factores de riesgo asociados en una serie española procedente de práctica clínica real.
2. **Objetivos secundarios:**
 - Valorar el riesgo de los corticoides sistémicos sobre la EMO en pacientes con EII que han recibido co-tratamiento con calcio y vitamina D, según las recomendaciones de las guías específicas para EMO y EII(47, 109, 135).
 - Evaluar la eficacia de la combinación de calcio y vitamina D, y de bifosfonatos, como tratamiento de la EMO en pacientes con EII.
 - Evaluar el efecto de los tratamientos para el control de la actividad inflamatoria de la EII (inmunomoduladores y anti-TNF α) sobre la DMO.

MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y estudio observacional retrospectivo longitudinal, en una cohorte de pacientes con EII procedente de dos Unidades de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de hospitales terciarios, el hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), de Madrid y el hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), de Ciudad Real.

3.2 Población

Se identificaron los pacientes con diagnóstico confirmado de EII procedentes de ambos hospitales, recogidos en la base de datos ENEIDA, desarrollada por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), y empleada de forma habitual por la mayor parte de las Unidades de EII de España. De éstos, se seleccionaron aquellos que tenían realizada una DXA por factores de riesgo desde el 2002 hasta diciembre del 2016. Se sabe que actualmente no existe un sistema de puntuación que nos seleccione aquellos pacientes con EII de mayor riesgo candidatos a una primera evaluación con DXA, pero generalmente y basándonos en la evidencia existente hasta ahora, ambos hospitales siguen la rutina de su solicitud en los siguientes casos: EII activa, con mal control o con pobre respuesta al tratamiento, con afectación extensa y/o de tramos superiores del tracto gastrointestinal o con intestino corto; tratamiento prolongado con corticoides, menopausia y varones >55 años, hipogonadismo, sospecha de déficit mantenido de vitamina D o cualquier situación de inflamación crónica mantenida.

Adicionalmente, se revisaron a lo largo del tiempo los pacientes que tenían DXA de control con al menos 2 años de diferencia. Sólo se incluyeron en el estudio longitudinal aquellos pacientes que tuviesen al menos una DXA de control y que hubiese pasado al menos 2 años de diferencia entre la DXA basal y la de control. En aquellos pacientes que tenían más de una DXA posterior a la basal, se optó por incluir

en el estudio la DXA más actual con el propósito de obtener el mayor tiempo posible de seguimiento.

3.3 Criterios de inclusión y de exclusión:

3.3.1.1 Criterios de inclusión:

- » Mayores de 18 años.
- » Diagnosticados de EII según criterios clínicos, endoscópicos e histológicos de Lennard-Jones (ver tabla 2).

3.3.2 Criterios de exclusión:

- » Expresión del valor de la DXA mediante Z-score.
- » Medición del T-score en otra localización distinta a columna o cadera.
- » Tratamiento con quimioterapia en enfermedades neoplásicas avanzadas que obligasen a suspender cualquier tratamiento para la EII.
- » Para el estudio longitudinal, se descartaron aquellos pacientes que sólo disponían de una DXA o si la segunda DXA no se había realizado con al menos 2 años de diferencia.

3.4 Obtención de datos

Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico confirmado de EII a través de la base de datos ENEIDA. Para la localizar todas las posibles DXAs que presentaban los pacientes se cruzó la base de datos de ENEIDA con los pacientes registrados en la base de datos del densitómetro de cada hospital, ayudándonos también de la historia clínica digitalizada. Para la recogida de los datos demográficos y principales características clínicas y evolutivas de la EII nos apoyamos en el registro ENEIDA. Los datos analíticos y radiológicos (como la existencia de facturas) se recopilaron de la historia clínica digitalizada y en papel.

3.5 Definición de variables

3.5.1 Estudio trasversal

3.5.1.1 *Variables demográficas y clínicas*

- Sexo.
- Edad.
- Tipo de enfermedad: Enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) o colitis indeterminada (CI).
 - Clasificación de la enfermedad. Se utilizó la clasificación de Montreal (ver tablas 4 y 5). Para la EC se clasificaron según la edad (A), localización (L), patrón o comportamiento clínico (B), determinando si tenían o no afectación perianal (p). La CU se clasificó según su extensión (E).
 - Tiempo de evolución de la enfermedad, expresado en años.
 - Número de hospitalizaciones previas a la realización de la DXA. Posteriormente se realizó una subcategoría en aquellos pacientes que habían sido hospitalizados en más de 3 ocasiones:
 - Presencia o usencia de intestino corto.
 - Tratamientos recibidos para la EII previos a la realización de la DXA:
 - Corticoides sistémicos por vía oral o parenteral, o corticoides orales de acción tópica y dosis acumulada en cada caso. (Todos los pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides orales sistémicos, habían realizado profilaxis con calcio y vitamina D, según las recomendaciones de las guías AGA y BSG).
 - Inmunomoduladores (INM). Se estableció un tiempo mínimo de 6 meses de tratamiento para que se considerase como un tiempo suficiente para ejercer su efecto sobre la DMO. Tipos de INM:
 - Azatioprina (AZA)
 - 6-mercaptopurina (6-MP)
 - Metotrexato
 - Otros

- Biológicos. Debían haber recibido al menos la dosis de inducción. Tipo de biológicos:
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Otros (certolizumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab, natalizumab)
- Aféresis
- Cirugía y tipo de cirugía:
 - Resección ileal o ileocecal
 - Resección cólica
- Tratamientos recibidos para la EMO previos a la realización de la primera DXA, al menos 3 meses antes de su realización:
 - Calcio y vitamina D
 - Bifosfonatos
 - Calcio y vitamina D más bifosfonatos
 - Otros (denosumab)
- Comorbilidades asociadas que pueden modificar la DMO:
 - Tabaco. Se clasificaron en fumadores, exfumadores y no fumadores.
 - Alcohol. Se categorizó en bebedor excesivo (más de 30 g de alcohol/día), bebedor moderado (<30g de alcohol/día) y no bebedor.
 - Enfermedad celíaca.
 - EPOC.
 - Diabetes.
 - Enfermedad tiroidea que precise tratamiento. No se consideró la enfermedad subclínica.
 - Enfermedad renal crónica.
 - Hepatopatía crónica de cualquier etiología documentada en la historia clínica.
 - Enfermedades que cursen con alteraciones del calcio.
 - Hipogonadismo.

- Artropatía inflamatoria. Se incluía artropatía psoriásica, artropatía asociada al lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatía asociada a la EII y, en general, cualquier artropatía crónica de origen inflamatorio.

- Menopausia.

- Tratamientos conocidos que pueden alterar la DMO. Debían haber estado con estos tratamientos al menos 3 meses antes de la realización de la DXA. Se recogieron los siguientes:

- Heparina
- Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)
- Hormonas tiroideas
- Anticonceptivos (ACO)
- Quimioterapia (QT)

» Se realizó una subcategoría en aquellos pacientes que presentaban dos o más comorbilidades.

» Presencia o no de fracturas previas patológicas. Se define fractura patológica aquella producida en un hueso debilitado como consecuencia de traumatismos que no causarían tal efecto en huesos que tuvieran sus propiedades de composición, resistencia o flexibilidad en los niveles correctos.

3.5.1.2 *Variables analíticas*

Se recopilaban de la historia clínica datos analíticos de bioquímica en sangre, que coincidiesen en el tiempo con la realización de la primera DXA, o que la diferencia de tiempo no fuese superior a 2 semanas. Los datos analíticos recogidos fueron los siguientes:

- 25-hidroxi (OH)-vitamina D (ng/ml)
- Calcio (mg/dl)
- Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)
- Albúmina (g/dl)
- PCR (mg/dl)
- Fibrinógeno (g/l)

3.5.1.3 *Medición de la Densidad Mineral ósea*

La determinación de la DMO se realizó en ambos centros hospitalarios con densitómetros calibrados (absorciometría con rayos X de doble energía) sobre la columna lumbar y el cuello femoral. Se utilizó el T-score basándonos en la clasificación de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud(83), que según los valores del T-score, clasifica la DMO como normal, osteopenia u osteoporosis (ver tabla 8).

3.5.2 Estudio longitudinal

3.5.2.1 *Variables clínicas*

- Si se había recibido o no tratamiento posterior a la primera DXA para la EMO y tipo de tratamiento:
 - Calcio y vitamina D
 - Bifosfonatos
 - Calcio y vitamina D más bifosfonatos
 - Otros
- Si se había producido un cambio en el tratamiento de la EII tras la primera DXA y tipo de tratamiento iniciado:
 - INM
 - Biológico
 - INM + biológicos
 - Cirugía
 - Otros
- Si había requerido intensificación o no en el tratamiento para la EII. Consideramos intensificación del tratamiento: aumento de dosis o acortamiento de intervalo en el tratamiento biológico, asociación de tratamiento nuevo al previo, modificación por falta de respuesta o cirugía.
- Necesidad de corticoides sistémicos VO o IV y dosis acumulada.
- Existencia de fracturas patológicas a lo largo del seguimiento.

3.5.2.2 *Variables analíticas*

Se recogieron las mismas variables analíticas de la bioquímica en sangre que para el estudio transversal, coincidiendo en el tiempo con la realización de la segunda DXA (o con un intervalo de tiempo que no superase las 4 semanas):

- Calcio (mg/dl)
- 25 –(OH)-vitamina D (ng/ml)
- PTH (pg/ml)
- Albúmina (g/dl)
- PCR (mg/dl)
- Fibrinógeno (g/l)

3.5.2.3 *Medición de la segunda DMO*

Para la medición de la DMO del control evolutivo se utilizaron los mismos parámetros diagnósticos que para la evaluación de la primera medición. En el caso de que el paciente tuviese varias DXAs, se determinó incluir en el estudio longitudinal la medida de DMO más actual con el propósito obtener el mayor tiempo de seguimiento posible.

3.6 Aspectos éticos

Se comenzó con la recogida de datos tras la aprobación del estudio por parte del comité ético de ambos hospitales.

3.7 Análisis estadístico

Los resultados de las variables continuas se presentan mediante su media y desviación típica en caso de presentar distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (percentil 25; percentil 75) para variables con distribución no normal. El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para estudiar las diferencias de medias entre 2 o más grupos, se utilizaron pruebas paramétricas (t de Student o ANOVA) o pruebas no paramétricas (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis) utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. La asociación entre variables cualitativas, se estudió mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. Para medir la fuerza de la asociación, entre distintas variables frente osteoporosis y EMO, se calcularon los odds ratios (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza. La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para determinar posibles variables predictoras de EMO en pacientes con EII. Para ello, se seleccionaron las variables con asociación estadísticamente significativa en el bivariante así como aquella variables clínicamente relevantes que a juicio de los investigadores se consideraron de interés. Para la realización del modelo y la definición de las variables pronósticas independientes se seleccionó una estrategia “por pasos hacia atrás”.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

4.1 ESTUDIO TRANSVERSAL

4.1.1 Pacientes incluidos en el estudio

Se identificaron 1152 pacientes con EII del HGUGM y 467 del HGUCR. De acuerdo a los factores de riesgo mencionados previamente, se había realizado una DXA basal en 524 pacientes del HGUGM y 88 del HGUCR, conformando una cohorte total de 612 pacientes.

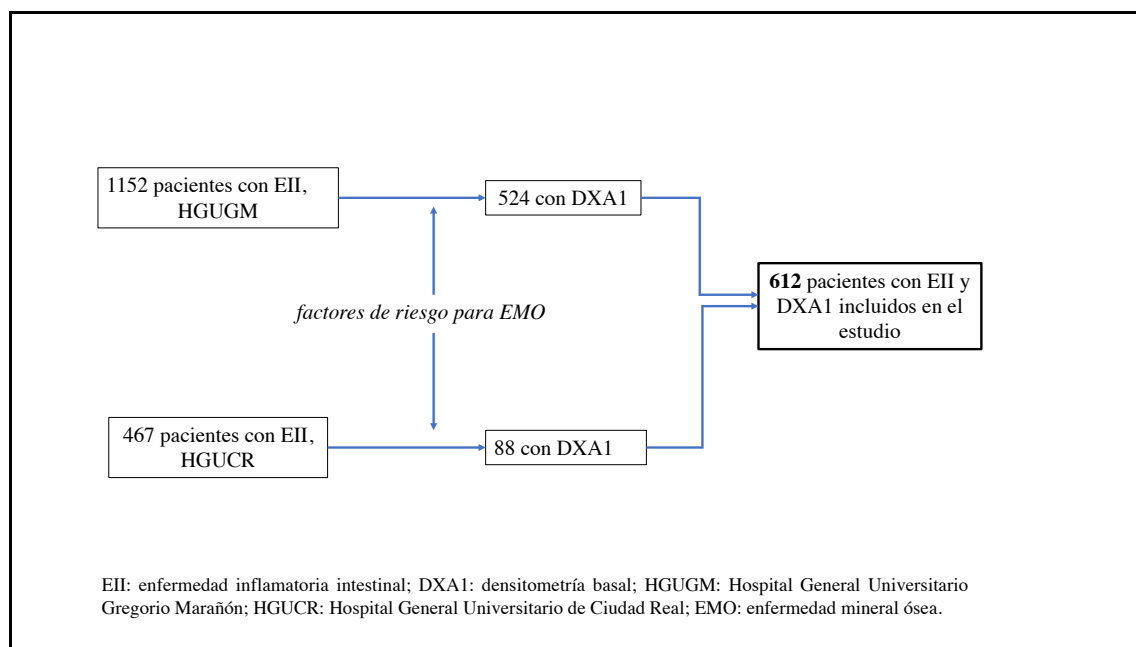


Figura 6. Diagrama de flujo que describe la inclusión de los pacientes en el estudio

4.1.2 Características clínicas y demográficas

En la tabla 16 se resumen las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio en el momento de la realización de la primera DXA, detalladas por tipo de hospital, así como las características de la cohorte general. En la tabla se recoge si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de hospitales. De los 612 pacientes que se incluyeron en el estudio, 264 (43,1%)

fueron varones; la media de edad fue de 44,1 (14,7) años. La media del tiempo de evolución de la EII fue de 9,7 (7,6) años; 303 (49,9%) habían requerido hospitalización en los últimos 5 años y, 69 (11,3%) más de 3 hospitalizaciones en los últimos 5 años. 359 pacientes (58,7%) tenían EC, 238 (38,9%) CU y 15 (2,5%) CI. En la tabla 16 se muestran los datos correspondientes a la clasificación de Montreal tanto para la EC como para la CU. En general, en la EC, la edad más frecuente al diagnóstico fue la comprendida entre los 17 y los 40 años, la localización más frecuente afectada fue la ileocólica y 28 (7,9%) pacientes presentaron además afectación de tramos superiores del tracto gastrointestinal y 91(25,3%) afectación perianal; el patrón inflamatorio fue el comportamiento de la enfermedad más repetido en 216 pacientes (60,3%). Con respecto a la CU, la colitis extensa (98 pacientes, 42,8%) seguido de la colitis distal (94 pacientes, 41%), son las dos formas de clínicas que con más frecuencia se presentaron. Ciento sesenta y uno (26,3%) y 81 (13,3%) pacientes eran fumadores y exfumadores respectivamente. Sesenta y nueve (11,3%) habían tenido un consumo leve-moderado de alcohol y 2 pacientes (0,2%) un consumo excesivo. Ciento veintidós (22,4%) mujeres eran menopáusicas y 38 (6,2%) padecían concomitantemente una artropatía inflamatoria. La prevalencia de otras comorbilidades como EPOC, diabetes, enfermedad tiroidea, insuficiencia renal, enfermedad celíaca, hiper-hipocalcemia, hepatopatía e hipogonadismo se muestran en la tabla 16.

En la tabla 17 se muestran los valores analíticos en sangre coincidiendo con el momento de la DXA basal.

Tabla 16. Características clínicas y demográficas en el momento de la primera DXA

	Cohorte HGUGM N=524	Cohorte HGUCR N=88	Cohorte Total N=612	p
Edad, media (DE)	44,1(14,5)	50(15,3)	44.9(14,7)	0,001
Varones, N(%)	230 (43.9)	34 (38.6)	264 (43,1)	0,357
Tiempo evolución enfermedad, Media (DE)	9,6(7,7)	10,3(6,5)	9,67(7,6)	0.179
Hospitalizaciones últimos 5 años	269 (51.4)	34 (38.6)	303 (49.6)	0.026
Sí, N(%)	63 (12.0)	6 (6.8)	69 (11.3)	0.152
>3, N(%)				
Enfermedad de Crohn N(%)	305 (58.2)	54 (61.4)	359 (58,7)	
<i>Clasificación Montreal, N(%):</i>				
<i>Edad al diagnóstico (A):</i>				<0,001
A1	22 (7,2)	7 (13)	29 (8,1)	
A2	223 (73,4)	20 (37)	243 (67,9)	
A3	59 (19,4)	27 (50)	86 (24)	
<i>Localización (L):</i>				0,027
L1	98 (32,2)	21 (38,9)	119 (33,2)	
L2	49 (16,1)	15 (27,8)	64 (17,9)	
L3	157 (51,6)	18 (33,3)	175 (48,9)	
+L4	22 (7,2)	6 (11,5)	28 (7,9)	0,287
<i>Patrón/Comportamiento (B):</i>				0,002
B1	192 (63)	24 (45,2)	216 (60,3)	
B2	59 (19,3)	22 (41,5)	81 (22,6)	
B3	54 (17,7)	7 (13,2)	61(17)	
+p (afectación perianal)	80 (26,2)	11 (20,4)	91 (25,3)	0,362
Colitis Ulcerosa, N(%)	204 (38,9)	34 (38,6)	238 (38,9)	
<i>Clasificación Montreal, N (%):</i>				0,691
Proctitis	30 (15,3)	7 (21,2)	37 (16,2)	
Colitis distal	81 (41,3)	13 (39,4)	94 (41)	
Colitis extensa	85 (43,4)	13 (39,4)	98 (42,8)	
Colitis Inclasificable, N(%)	15 (2,9)	0 (0)	15 (2,5)	0,108

Tabla 16. Características clínicas y demográficas en el momento de la primera DXA

	Cohorte HGUGM N=524	Cohorte HGUCR N=88	Cohorte Total N=612	p
Tabaco, N(%)				0,063
Fumadores	145 (27,7)	16 (18,2)	161 (26,4)	
Ex-fumadores	64 (12,2)	17 (19,3)	81 (13,3)	
Alcohol, N (%)				0,166
Leve-moderada	64 (12,2)	5 (5,7)	69 (11,3)	
Excesiva	2 (0,2)	0	2 (0,3)	
EPOC, N(%)	9 (1,7)	6 (6,9)	15 (2,5)	0,004
Diabetes, N(%)	22 (4,2)	4 (4,5)	26 (4,3)	0,884
Enfermedad Tiroidea, N(%)	28 (5,4)	9 (10,2)	37 (6,1)	0,098
Enfermedad Celíaca, N (%)	0	0	0	-
Insuficiencia Renal, N(%)	6 (1,1)	2 (2,3)	8 (1,3)	0,392
Hiper-hipocalcemia	3 (0,6)	3 (3,4)	6 (1)	0,013
Hepatopatía, N(%)	19 (3,6)	1 (1,1)	20 (3,3)	0,223
Hipogonadismo, N(%)	1 (0,2)	1 (1,1)	1 (0,2)	0,683
Artropatía Inflamatoria, N(%)	31 (5,9)	7 (8)	38 (6,2)	0,469
Menopausia, N (%)	89 (17)	33 (44,6)	122 (22,4)	<0,001
DXA: densitometría ósea; HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón; HGUCR: Hospital General Universitario de Ciudad Real; DE: derivación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica				

Tabla 17. Valores analíticos basales coincidiendo con la DXA

Variable analítica; Mediana (R)	EC	CU	Cohorte total
Vitamina D (ng/ml)	20,1 (12,9-23,4))	19,7 (14,7-27,6))	21,2 (14,7-28,4)
Calcio (mg/dl)	9,2 (8,9-9,5)	9,3 (9-9,5)	9,2 (9-9,5)
PTH (pg/ml)	52,9 (38-71,7)	48,6 (35,2-78,7)	49,4 (37-71,5)
Albumina /g/dl)	4,3 (4-4,6)	4,3 (4,1-4,5)	4,3 (4,1-4,6)
PCR (mg/dl)	0,4 (0,1-1)	0,2 (0,1-0,6)	0,3 (0,1-0,8)
Fibrinógeno (g/l)	358 (336,2-471)	374 (339-432)	381,5 (337-455)
PTH: hormona paratiroidea; PCR: proteína C reactiva; RI: rango intercuartílico; DXA: densitometría ósea; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa.			

4.1.3 Tratamientos recibidos por los pacientes antes de la primera DXA

En la tabla 18 se recoger los tratamientos recibidos por los pacientes antes de la primera DXA. Doscientos setenta y tres (44,7%) pacientes habían recibido tratamiento inmunomodulador (INM), y de éstos, 262 (96%) tiopurinas y 10 (3,7%) metotrexato. Ciento treinta y seis (22,3%) pacientes recibieron tratamiento con biológicos, 97 (71,3%) con infliximab, 36(26,5%) con adalimumab y 3 (2,2%) con otros biológicos. 177 (28,9%) pacientes tenían cirugía intestinal previa, de los cuales 124 (70,5%) correspondía a cirugía ileal y 52 (29,5%) a cirugía cólica; 9 (1,7%) pacientes presentaban intestino corto. El número y porcentaje de pacientes que se encontraban en tratamiento, al menos tres meses antes de la DXA, con heparina, hormonas tiroideas, anticonceptivos, quimioterapia e inhibidores de la bomba de protones se detalla en la tabla 18. 143 (23,7%) y 19 (3,2%) recibieron tratamiento con calcio más vitamina D y bifosfonatos respectivamente, al menos tres meses antes de la primera DXA.

Tabla 18. Tratamientos recibidos por los pacientes en el momento de la primera DXA

	HGUGM N=524	HGU CR N=88	Total N=612	p
Corticoides, N (%)	374 (71,4)	65 (73,9)	439 (71,7)	0,631
Inmunomoduladores, N (%)	221 (42,3)	52 (59,1)	273 (44,7)	0,003
Tiopurinas	213 (96,8)	49 (94,2)	262 (96)	
Metotrexato	7 (3,2)	3 (5,8)	10 (3,7)	
Otros	0	0	0	
Biológicos	113 (21,6)	23 (26,1)	136 (22,3)	0,345
Infliximab	85 (75,2)	12 (52,2)	97 (71,3)	
Adalimumab	27 (23,9)	9 (39,1)	36 (26,5)	
Otros	1 (0,9)	2 (8,7)	3 (2,2)	
Cirugía previa, N (%)	159 (30,3)	18 (20,5)	177 (28,9)	0,058
Resección ileal	111 (70,3)	13 (72,2)	124 (70,5)	0,862
Resección cólica	47 (29,7)	5 (27,8)	52 (29,5)	0,862
Intestino corto	8 (1,8)	1 (1,1)	9 (1,7)	0,669
Heparina*, N (%)	5 (1)	1 (1,1)	6 (1)	0,868
Hormonas tiroideas*, N (%)	19 (3,6)	5 (5,8)	24 (4)	0,339
Anticonceptivos*, N (%)	8 (1,5)	4 (5,6)	12 (2)	0,022
Quimioterapia*, N (%)	4 (0,8)	0 (0,0)	4 (0,7)	0,414
IBP*, N (%)	102 (19,6)	42 (53,8)	144 (24)	<0,001
Calcio y Vitamina D*, N (%)	127 (24,3)	16 (19,8)	143 (23,7)	0,368
Bifosfonatos*, N (%)	9 (1,7)	10 (12,3)	19 (3,2)	<0,001

*Al menos 3 meses antes de la DXA.

DXA: densitometría ósea; HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón; HGU CR: Hospital General Universitario de Ciudad Real; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

4.1.4 Prevalencia de la EMO

En la tabla 19 se muestran los datos de prevalencia de EMO en la primera DXA de los pacientes con EII incluidos en estudio, así como las diferencias entre EC y CU. Se estratifica atendiendo a la clasificación de WHO. De los 612 pacientes, 206 (33,7%) tenía una DXA normal, 275 (44,9%) osteopenia, 131 (21,4%) osteoporosis y 16 pacientes (2,6%) habían presentado fracturas patológicas. Comparando la EMO de los pacientes con EC con los de CU, se observó que los pacientes con CU presentaban mayor prevalencia de osteoporosis que los pacientes con EC (27,7% vs 17%, $p=0,002$).

Tabla 19. Prevalencia de EMO en el estudio transversal.

	EC N (%)	CU N (%)	Cohorte Total N (%)	<i>p</i>
Normal	128 (35,7)	76 (31,9)	206 (33,7)	0,395
Osteopenia	170 (47,4)	96 (40,3)	275 (44,9)	0,108
Osteoporosis	61 (17)	66 (27,7)	131 (21,4)	0,002
Fracturas	8 (2,2)	7 (3)	16 (2,6)	0,781

EMO: enfermedad metabólica ósea; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa.

4.1.5 Diferencias entre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

En la tabla 20 se comparan las características clínicas y demográficas entre la EC y la CU. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre la EC y la CU con respecto a la edad, menopausia y tabaco. La diferencia de edad entre la CU y la EC fue de 6,7 años ($p < 0,001$, IC95% 3,7-9,6). El porcentaje de fumadores fue de más del doble en los pacientes con EC (34,3 vs 15,6%). La prevalencia de menopausia casi se duplica en los pacientes con CU (26,6 vs 16%). En la tabla 21, se comparan las diferencias en los tratamientos recibidos antes de la DXA basal entre la CU y la EC. Los pacientes con EC requirieron mayor tasa de tratamiento con INM, biológicos y de tratamiento quirúrgico (49,7 vs 37,8%, 27,9 vs 14,7% y 42,1 vs 9,7%, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas con el resto de variables.

Tabla 20. Diferencias en las características clínicas y demográficas entre la EC y la CU en el momento de la DXA basal

	EC N=359	CU N=238	Cohorte Total N=612	P
Edad, media (DT)	42,1(13,9)	48,6(15)	44.9(14,7)	<0,001
Varones, N(%)	168 (46,8)	91 (38,2)	264 (43,1)	0,087
Tiempo evolución enfermedad, Media (DE)	9,4(7,1)	10,2(8,2)	9,67(7,6)	0,294
Hospitalizaciones últimos 5 años	269 (51.4)	34 (38.6)	303 (49.6)	0.026
Sí, N(%)	63 (12.0)	6 (6.8)	69 (11.3)	0.152
>3, N(%)				
Tabaco, N(%)				<0,001
Fumadores	123 (34,3)	37 (15,6)	161 (26,4)	
Ex-fumadores	48 (13,4)	29 (12,2)	81 (13,3)	
Alcohol, N (%)				0,166
Leve-moderada	41 (11,4)	26 (10,9)	69 (11,3)	
Excesiva	1 (0,3)	0	2 (0,3)	
EPOC, N(%)	9 (2,5)	6 (6,9)	15 (2,5)	0,363
Diabetes, N(%)	13 (3,6)	11 (4,6)	26 (4,3)	0,176
Enfermedad Tiroidea, N(%)	17 (4,8)	20 (8,5)	37 (6,1)	0,326
Enfermedad Celíaca, N (%)	0	0	0	-
Insuficiencia Renal, N(%)	6 (1,1)	2 (2,3)	8 (11,3)	0,122
Hiper-hipocalcemia	5 (1,4)	1 (0,4)	6 (1)	0,465
Hepatopatía, N(%)	10 (2,8)	8 (3,4)	20 (3,3)	0,079
Hipogonadismo, N(%)	0	1 (0,4)	1 (0,2)	0,453
Artropatía Inflamatoria, N(%)	24 (6,7)	14 (5,9)	38 (6,2)	0,555
Menopausia, N (%)	56 (16)	61 (24,6)	122 (22,4)	0,004

DXA: densitometría ósea; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; DT: derivación típica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 21. Diferencias en los tratamientos recibidos entre la EC y la CU en el momento de la DXA basal

	EC	CU	Total N=612	p
Corticoides, N (%)	261 (72,7)	168 (70,6)	439 (71,7)	0,775
Inmunomoduladores, N (%)	178 (49,7)	90 (37,8)	273 (44,7)	0,011
Tiopurinas	172 (96,6)	85 (95,5)	262 (96)	
Metotrexato	6 (3,4)	4 (4,5)	10 (3,7)	
Otros	0	0	0	
Biológicos	100 (27,9)	35 (14,7)	136 (22,3)	<0,001
Infliximab	68 (68)	28 (80)	97 (71,3)	
Adalimumab	30 (30)	6 (17,1)	36 (26,5)	
Otros	1 (0,9)	2 (8,7)	3 (2,2)	
Cirugía previa, N (%)	151 (42,1)	23 (9,7)	177 (28,9)	<0,001
Resección ileal	122 (81,3)	2 (8,7)	124 (70,5)	0,001
Resección cólica	28 (18,7)	21 (91,3)	52 (29,5)	0,001
Intestino corto	8 (2,4)	1 (0,5)	9 (1,7)	0,239
Heparina*, N (%)	4 (1,1)	2 (0,8)	6 (1)	0,883
Hormonas tiroideas*, N (%)	12 (3,4)	12 (5,1)	24 (4)	0,419
Anticonceptivos*, N (%)	7 (2)	4 (1,7)	12 (2)	0,380
Quimioterapia*, N (%)	3 (0,8)	1 (0,4)	4 (0,7)	0,789
IBP*, N (%)	84 (23,8)	55 (23,7)	144 (24)	0,586
Calcio y Vitamina D*, N (%)	83 (23,3)	57 (24,5)	143 (23,7)	0,930
Bifosfonatos*, N (%)	10 (2,8)	7 (3)	19 (3,2)	<0,055

*Al menos 3 meses antes de la DXA.

DXA: densitometría ósea; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

4.1.6 Comparación entre los 2 hospitales (HGUGM y HGUCR) que conforman la cohorte global

Las diferentes características entre ambos hospitales se pueden observar a lo largo de las tablas 16 y 18. No encontramos diferencias en el sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, porcentaje de EC, CU y CI, extensión de la CU, principales comorbilidades asociadas ni en la mayoría de tratamientos recibidos. Tampoco se hallaron diferencias en la prevalencia de EMO (ver tabla 22). Se encontraron las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- La edad media el grupo del HGUCR fue superior que el del HGUGM: 50 (15,3) vs 44,1(14,5) años ($p<0,001$).
- Atendiendo a la clasificación de Montreal para la EC, en la edad al diagnóstico(A), el A2 fue el más frecuente en el HGUGM (73,4%) seguido del A3 (19,4%); y en el HGUCR, el A3 fue el más frecuente (50%) seguido del A2 (37%) ($p< 0,001$). Con respecto a la localización (L), la más frecuente en el HGUGM fue la ileocólica (51,6%) seguida de la ileal (32,2%); en el HGUCR, la más frecuente fue la ileal (38,9%) seguida de la ileocólica (33,3%), observándose en este grupo más afectación de colon que el HGUGM (27,8% vs 16,1%) ($p= 0,027$).El patrón inflamatorio (B1) fue el más frecuente en el HGUGM (63%), mientras que, en el HGUCR, la prevalencia entre el patrón inflamatorio y estenosante fue casi similar (45,2% y 41,5%, respectivamente) ($p= 0,002$).
- El porcentaje de los pacientes con EPOC es mayor en el grupo del HGUCR (6,9%) (6,9% vs 1,7%). También lo es el porcentaje de mujeres menopáusicas, 44,6% vs 17%, respectivamente ($p<0,001$).
- Los pacientes del grupo del HGUCR presentaron un mayor consumo de INM, anticonceptivos, omeprazol y bifosfonatos previo a la realización de la primera DXA con respecto al grupo del HGUGM (59,1 vs 42,3%, 5,6 vs 1,5%, 53,8 vs 19,6% y 12,3 vs 1,7, respectivamente) ($p<0,05$).

Tabla 22. Prevalencia de EMO en el estudio trasversal. Diferencias entre hospitales

	HGUGM	HGUCR	Cohorte Total	$p=0,677$
	N (%)	N (%)	N (%)	
Normal	180 (34,4)	26 (29,5)	206 (33,7)	
Osteopenia	233 (44,5)	42 (47,7)	275 (44,9)	
Osteoporosis	111 (21,2)	20 (22,7)	131 (21,4)	
Fracturas	11 (2,1)	5 (5,7)	16 (2,6)	

EMO: enfermedad metabólica ósea; HGUGM: hospital general universitario Gregorio Marañón; HGUCR: hospital general universitario de Ciudad Real.

4.1.7 Evaluación de los factores de riesgo asociados a EMO

4.1.7.1 Análisis univariante

En la tabla 23 se recoge la evaluación de los factores de riesgo clínico-analíticos relacionados con la clasificación de la EMO (normal, osteopenia y osteoporosis). Se observa que la edad es un factor de riesgo para osteopenia y osteoporosis y, a medida que aumenta la edad, se observa un empeoramiento en la categoría de la EMO. Los pacientes con una DXA normal presentaban una mediana de edad de 39 (16- 72) años, los que tenían osteopenia de 44 (15- 81) y los que tenían osteoporosis de 53 (14- 84) años ($p=0,001$). Los pacientes con CU presentaron mayor prevalencia de osteoporosis (27,7%) que los pacientes con EC (17%); sin embargo, la prevalencia de osteopenia fue mayor en los pacientes con EC (47,4% vs 40,3%). El porcentaje de fumadores que presentaron una DXA normal fue del 30,2%, los que tuvieron osteopenia del 27,3% y con osteoporosis del 18,3% ($p=0,005$). El porcentaje de mujeres menopáusicas de nuestra cohorte con osteoporosis (31%) y osteopenia (21,6%) resultó significativamente superior al porcentaje de mujeres menopáusicas con una DXA normal (12,3%) ($p<0,001$). No se encontró asociación con el resto de variables.

La tabla 24 muestra las características de la EII en función del grado de EMO. Atendiendo a la clasificación de Montreal tanto de la EC como de la CU no encontramos asociación como posible factor de riesgo de EMO, excepto en la edad al diagnóstico en la EC, de tal manera que los pacientes diagnosticados entre los 17 y los 40 años tienen una prevalencia de osteopenia (68,6%) y osteoporosis (50,8%) mayor que los diagnosticados a partir de los 40 años (osteopenia 23,7% y osteoporosis 37,7%) y mayor que los diagnosticados a una edad menor de 17 años (osteopenia 7,7% y osteoporosis 11,5%) ($p=0,023$). De las 16 fracturas recogidas, 10 (3,6%) se produjeron en pacientes con osteopenia y 6 (4,6%) con osteoporosis ($p=0,014$). No se encontró relación con el número de hospitalizaciones ni con el tiempo de evolución de la enfermedad.

En la tabla 25 se muestra la relación existente entre los tratamientos recibidos previos a la primera DXA con el grado de EMO. Se observó que los pacientes que habían estado en tratamiento con IBP presentaban mayor prevalencia de osteoporosis

(33,3%) y osteopenia (22,1%) ($p=0,019$). Asimismo, observamos que los pacientes que habían estado previamente en tratamiento con calcio más vitamina D y bifosfonatos presentaban mayor prevalencia de osteopenia (22,9% y 2,6%, respectivamente) y osteoporosis (35,4% y 9,2%, respectivamente) ($p=0,001$). No se encontró relación con el tratamiento recibido con corticoides, INM, biológicos, cirugía, heparina, quimioterapia ni hormonas tiroideas.

Tabla 23. Evaluación de los factores de riesgo clínico-analíticos relacionados con la EMO

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p
Edad, años (mediana; RI)	39 (16-72)	44 (15-81)	53 (14-84)	0,001
Varones, N (%)	89 (43,2)	113 (41,1)	62 (47,3)	0,495
Calcio, mg/dl (mediana, RI)	9,2 (8,3-12)	9,2 (7-24)	9,2 (8-11)	0,978
Vit D, ng/ml (mediana; RI)	21 (4-49)	19 (2-68)	20 (5-73)	0,876
PTH, pg/ml (mediana; RI)	41 (9-81)	58 (31-183)	43 (13-137)	0,094
Albúmina, g/dl (mediana; RI)	4,2 (3-5,4)	4,3 (2,2-5,2)	4,3 (2,5-5)	0,082
Tabaco, N (%)				0.005
Fumadores	62 (30,2)	75 (27,3)	24 (18,3) *	
Exfumadores	21 (10,2)	41 (15,3)	18 (13,7)	
Alcohol (>3 unidades/día), N (%)	0	1 (0,4)	1 (0,8)	0,409
EPOC, N (%)	1 (0,5)	9 (3,3)	5 (3,9)	0,074
Diabetes, N (%)	6 (2,9)	16 (5,8)	4 (3,1)	0,216
Hiper-hipotiroidismo, N (%)	12 (5,8)	13 (4,7)	8 (6,1)	0,707
ERC, N (%)	0	5 (1,8)	3 (2,3)	0,119
Hepatopatía, N (%)	7 (3,4)	7 (2,6)	6 (4,6)	0,559
Hiper-hipocalcemia, N (%)	0	4 (1,5)	2 (1,6)	0,219
Hipogonadismo, N (%)	0	0	1 (0,8)	0,155
Artropatía inflamatoria, N (%)	12 (5,8)	17 (6,2)	9 (6,9)	0,921
Menopausia, N (%)	25 (12,3)	58 (21,6) *	39 (31) *	<0,001
Fracturas, N (%)	0	10 (3,6)	6 (4,6)	0,014

* Diferencias estadísticamente significativas con el grupo "Normal" (p<0,05).

Diferencias estadísticamente significativas con el grupo "Osteopenia" (p<0,05).

EMO: enfermedad metabólica ósea; PTH: hormona paratiroidea; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

Tabla 24. Características de la EII en función del grado de EMO

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	<i>p</i>
Enfermedad de Crohn, Clasificación de Montreal, N (%)				
<i>Edad al diagnóstico</i>				
A1	9 (7)	13 (7,7)	7 (11,5)	0,023
A2	96 (75)	116 (68,6)	31 (50,8) * #	
A3	23 (18)	40 (23,7)	23 (37,7) *	
<i>Localización</i>				
L1	41 (32)	59 (35)	19 (31)	0,698
L2	27 (21)	25 (15)	12 (19,7)	
L3	60 (47)	85 (50,3)	30 (49,2)	
<i>Afectación gastrointestinal alta</i>				
+L4	9 (7)	14 (8,4)	5 (8,2)	0,908
<i>Afectación perianal</i>				
+p	29 (22,7)	49 (28,8)	13 (21,3)	0,350
<i>Patrón</i>				
B1	87 (68)	94 (55,6)	35 (57,4)	0,131
B2	21 (16,4)	42 (25)	18 (29,5)	
B3	20 (15,6)	33 (19,5)	8 (13,1)	
Colitis ulcerosa, Clasificación de Montreal, N (%)				0,655
E1	11 (15)	18 (20,2)	8 (12)	
E2	33 (44,6)	34 (38,2)	27 (41)	
E3	30 40,5)	37 (41,6)	3147)	
Tiempo evolución de EII, años (mediana; RI)	8 (0-37)	9 (0-47)	10 (0-34)	0,406
Hospitalizaciones (>3)	15 (7,3)	36 (13,1)	18 (13,7)	0,086
Intestino corto, N(%)	2 (1,1%)	5 (2,1%)	2 (1,7%)	0,740

* Diferencias estadísticamente significativas con el grupo "Normal" ($p<0,05$).# Diferencias estadísticamente significativas con el grupo "Osteopenia" ($p<0,05$).

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EMO: enfermedad mineral ósea.

Tabla 25. Relación de los tratamientos recibidos previos a la DXA con el grado de EMO

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p
Corticoides (N, %)	144 (70)	204 (74,2)	91 (69,5)	0,476
INM, N (%)	103 (50,2)	118 (43)	52 (39,7)	0,120
Biológicos, N (%)	42 (20,5)	71 (25,8)	23 (17,6)	0,131
Cirugía intestinal, N (%)	56 (27,2)	87 (31,6)	34 (26)	0,397
Cirugía intestino delgado, N (%)	44 (78,6)	58 (66,7)	22 (66,7)	0,273
Cirugía cólica, N (%)	12 (21,4)	29 (33,3)	11 (33,3)	0,273
IBP, N (%)	41 (20,6)	60 (22,1)	43 (33,3) *	0,019
Heparina, N (%)	0	5 (1,8)	1 (0,8)	0,129
Quimioterapia, N (%)	2 (1)	1 (0,4)	1 (0,8)	0,706
Hormonas tiroideas, N (%)	9 (4,4)	10 (3,7)	5 (3,8)	0,922
Calcio y vitamina D, N (%)	35 (17,3)	62 (22,9)	46 (35,4) * #	0,001
Bifosfonatos, N (%)	0	7 (2,6)	12 (9,2) * #	<0,001

* Diferencias estadísticamente significativas con el grupo "Normal" (p<0,05).
Diferencias estadísticamente significativas con el grupo "Osteopenia" (p<0,05).
DXA: densitometría ósea; EMO: enfermedad mineral ósea; INM: inmunosupresor; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Además, se confrontaron las mismas variables de forma dicotómica tanto frente a osteoporosis como frente a EMO (osteopenia y osteoporosis).

Se encontró una mayor prevalencia de EMO (osteopenia y osteoporosis) asociadas a las siguientes variables (p<0,005): edad, EPOC, menopausia, antecedente previo de fracturas patológicas, no recibir tratamiento INM, haber estado previamente en tratamiento con calcio más vitamina D y bifosfonatos y albúmina. Las 16 fracturas totales recogidas se detectaron en pacientes con EMO y ninguna en aquellos con DXA normal. Se observó que la frecuencia de menopausia era el doble en pacientes con EMO con respecto a los que tenían una DXA normal (24,6% vs 12,3%). Los pacientes con EPOC, el 3,5% presentaban EMO y el 0,5% no. Los pacientes con suplementación con

calcio y vitamina D presentaron una prevalencia de EMO del 26,9% frente al 17,3% que no la tomaban, y sólo hubo EMO en los pacientes que estaban en tratamiento con bifosfonatos (4,8%). Los pacientes que se encontraban con INM presentaron menor proporción de EMO (41,9 vs 50,2%) ($p=0,049$).

Analizando los posibles factores de riesgo relacionados con la osteoporosis, se encontró una mayor prevalencia ($p<0,05$) asociada las siguientes variables: edad, fibrinógeno, CU frente a la EC (50,4% vs 46,6%), edad al diagnóstico en la EC, observando mayor prevalencia de osteoporosis en los diagnosticados entre los 17 y 40 años de edad (50,8%) (A3, 37,7% y A1, 11,5%), menopausia (de las mujeres menopáusicas, el 31% tenían osteoporosis y el 17,4% DMO normal), tratamiento con IBPs (el 33% de los pacientes que tomaban IBPs presentaron osteoporosis y 21,5% tuvieron una DXA normal, $p=0,005$). El único paciente con hipogonadismo presentó osteoporosis. Se observó una mayor prevalencia en los no fumadores (67,9%) que en los fumadores (18,3%) y exfumadores (13,7%) ($p=0,058$). La prevalencia de osteoporosis fue mayor en aquellos pacientes que realizaban tratamiento para la EMO, tanto para el tratamiento con calcio más vitamina D (35,4% vs 20,5%) como para los bifosfonatos (9,2% vs 1,5%).

4.1.7.2 Análisis multivariante

Se desarrollaron dos modelos multivariados en los que la osteoporosis y la EMO (osteopenia y osteoporosis) fueron las variables dependientes de cada uno de ellos. Como variables independientes se incluyeron: edad, sexo, tabaco, hospital de procedencia (HGUGM vs HGUCR), tipo de enfermedad (EC y CU), tabaco, 2 o más comorbilidades asociadas, tratamiento con omeprazol al menos 3 meses antes de la primera DXA, hospitalizaciones previas (más de 3 en los 5 años previos a la primera DXA), tratamiento con corticoides, biológicos o inmunosupresores antes de la primera DXA y antecedentes de fractura patológica.

En la tabla 26 se recogen los resultados del análisis multivariante para la variable dependiente osteoporosis y, en la 27, para la variable dependiente EMO.

Se encontró que la edad se asocia con un riesgo estadísticamente significativo mayor de padecer EMO y osteoporosis ($p < 0,001$), con una $OR=1,035$ ($IC\ 95\%=1,019-1,051$). El ser varón se asocia a riesgo de osteoporosis, aunque no de EMO ($p=0,041$ y $p=0,480$, respectivamente) ($OR=1,564$; $IC95\%=1,019-2,399$). El haber presentado >3 ingresos en los 5 años previos se asocian a un mayor riesgo de osteoporosis y EMO, alcanzando dicho riesgo casi la significación estadística ($p=0,065$, $OR=1,89$, $IC95\%=0,960-3,7$; $p=0,056$, $OR=1,922$, $IC95\%=0,960-3,733$, respectivamente). La toma de IBPs se asocia con riesgo de osteoporosis, alcanzando casi la significación estadística ($p=0,055$; $OR=1,59$, $IC95\%=0,99-2,56$), aunque no de EMO ($p=0,995$). El tratamiento INM tiene una asociación rozando la significación estadística a no padecer EMO ($p=0,056$, $OR=0,77$, $IC95\%=0,543-1,010$) aunque no de no padecer osteoporosis ($p=0,810$).

Tabla 26. Análisis multivariante del estudio transversal para la variable dependiente osteoporosis

	OR	IC95% para OR		p
		inferior	superior	
Edad	1,035	1,019	1,051	<0,001
Sexo (mujer)	0,639	0,417	0,981	0,041
Hospital (HGUGM)	0,933	0,504	1,726	0,824
EC	0,777	0,218	2,774	0,698
CU	1,234	0,348	4,372	0,744
Tabaco				0,367
Fumador	0,687	0,401	1,176	0,171
Exfumador	0,820	0,440	1,528	0,531
IBP	1,591	0,990	2,557	0,055
>3hospitalizaciones en los últimos 5 años	1,894	0,960	3,733	0,065
Corticoides sistémicos	0,983	0,610	1,583	0,943
Fracturas patológicas previas	2,071	0,668	6,420	0,207
Tratamiento inmunomodulador	0,945	0,596	1,498	0,810
Tratamiento biológico	0,732	0,401	1,336	0,309
≥2 comorbilidades asociadas	0,765	0,366	1,596	0,475

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HGUGM: hospital general universitario Gregorio Marañón; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IBP: inhibidores de la bomba de protones; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Tabla 27. Análisis multivariante del estudio trasversal para la variable dependiente EMO

	OR	IC95 % para OR		p
		inferior	superior	
Edad	1,040	1,024	1,056	<0,001
Sexo (mujer)	0,873	0,599	1,272	0,480
Hospital (HGUGM)	1,086	0,570	2,069	0,802
EC	0,428	0,089	2,057	0,289
CU	0,425	0,088	2,050	0,287
Tabaco				0,665
Fumador	0,909	0,596	1,388	0,659
Exfumador	1,218	0,682	2,175	0,505
IBP	1,002	0,629	1,594	0,995
>3hospitalizaciones en los últimos 5 años	1,922	0,983	3,757	0,056
Corticoides sistémicos	1,379	0,904	2,102	0,135
Fracturas patológicas previas	,974	0,268	3,536	0,968
Tratamiento inmunomodulador	,677	0,453	1,010	0,056
Tratamiento biológico	1,288	0,782	2,122	0,319
≥2 comorbilidades asociadas	1,321	0,571	3,055	0,515

EMO: enfermedad mineral ósea; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HGUGM: hospital general universitario Gregorio Marañón; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IBP: inhibidores de la bomba de protones; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

4.1.8 Relación con la dosis acumulada de corticoides

La media de la dosis acumulada de corticoides orales sistémicos fue de 4021,5 (2979) mg de prednisona o equivalente, y la de corticoides orales de acción tópica fue de 1856,3 (2879,4) mg.

Se realizaron curvas COR para intentar establecer un nivel de corte en la dosis de corticoides, tanto de acción sistémica como orales de acción tópica, con la mejor sensibilidad y especificidad, a partir de la cual se pudiese prever un riesgo para EMO.

El área bajo la curva para los corticoides orales sistémicos y orales de acción tópica fue de 0,506 y de 0,504, respectivamente (ver tablas 28 y 29, y figuras 8 y 9, respectivamente).

Tabla 28. Curva COR para corticoides de acción sistémica

Área bajo la curva	Error típico	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,506	0,035	0,853	0,437	0,576

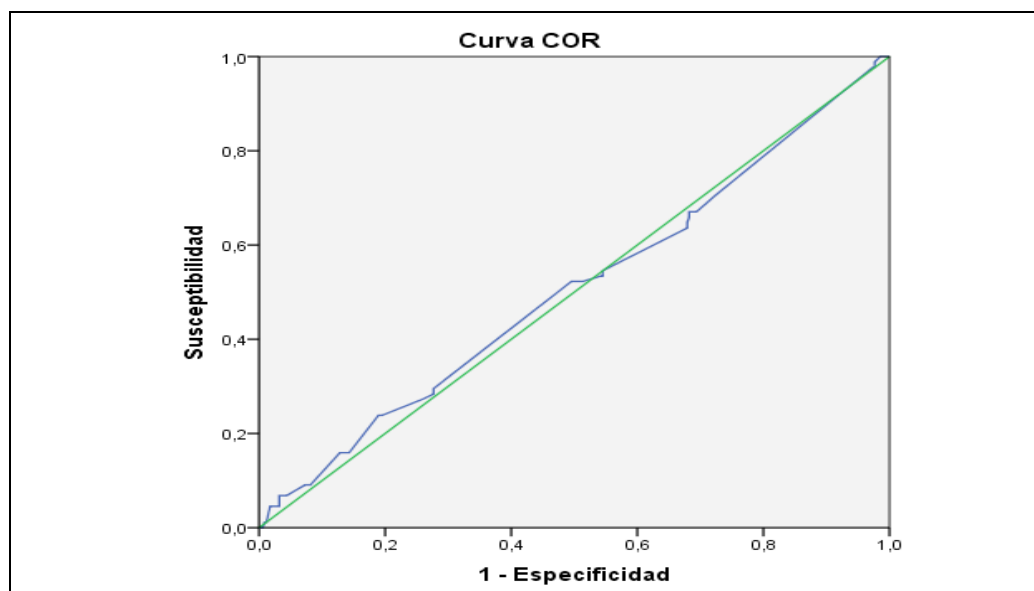
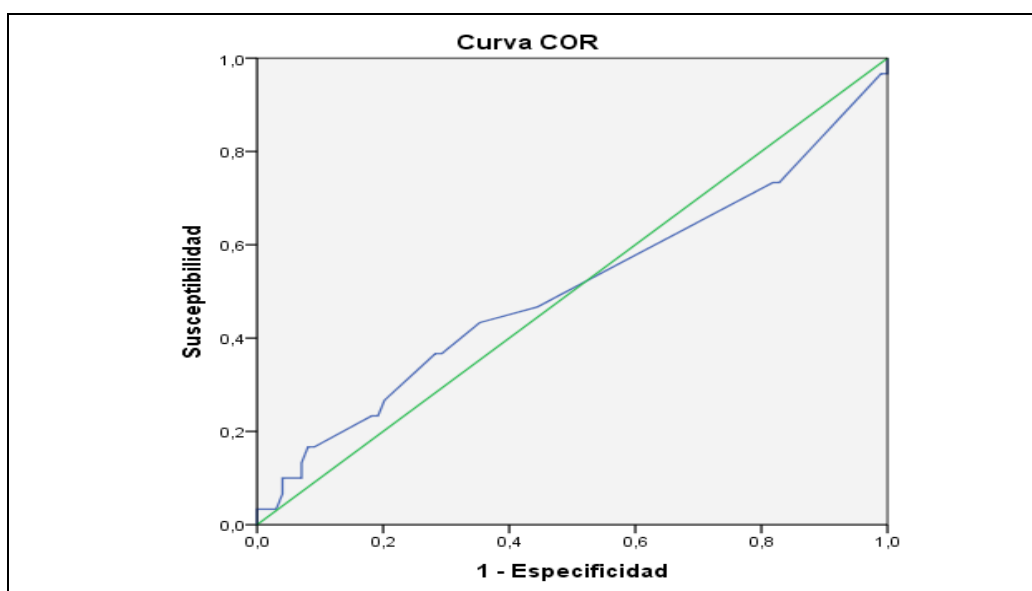
*Figura 8. Curva COR para corticoides sistémicos.*

Tabla 29. Curva COR para corticoides orales de acción tópica

Área bajo la curva	Error típico	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,504	0,066	0,947	0,375	0,633


Figura 9. Curva COR para corticoides orales de acción tópica.

4.2 ESTUDIO LONGITUDINAL

De los 612 pacientes que tenían DXA basal, 261 (42,6%) tuvieron DXA de control. La mediana de seguimiento fue de 56,38 meses.

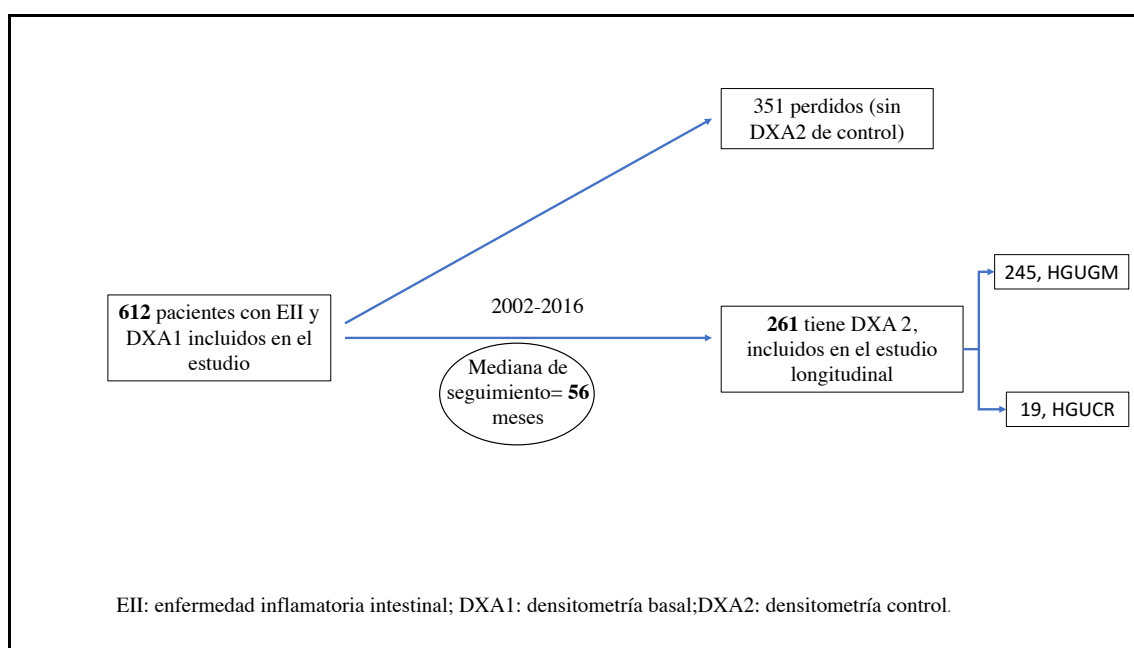


Figura 7. Diagrama de flujo que describe la inclusión de los pacientes en el estudio longitudinal.

4.2.1 Pacientes perdidos en el seguimiento

Analizamos las características de los 351(57,4%) pacientes que no han sido incluidos en el estudio longitudinal por carecer de DXA de control, con el fin de analizar el posible sesgo que esto pueda suponer. Se realizó un análisis donde se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, comparación de T-score en columna y cadera entre DXA basal y de control, comparación entre la categorización de EMO según la OMS (normal, osteopenia y osteoporosis) entre DXA basal y DXA de control,

menopausia, tratamiento con corticoides y antecedentes de fracturas patológicas. Los resultados fueron los siguientes:

- El T-score de columna o cadera en la DEX basal están más altos en aquellos pacientes que no tienen DEX de control que en aquellos que se incluyen en el estudio longitudinal ($p<0,001$).
- La proporción de varones es mayor en la población perdida durante el seguimiento (169 de 351, 64%)($p=0,004$).
- Los pacientes que no tienen DEX de control tienen mayor proporción de DEX normal (69,9%), frente a los que tienen osteopenia y osteoporosis ($p<0,001$).
- No hay diferencias con el resto de variables.

4.2.2 Características clínicas

En la tabla 30 se resumen las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio longitudinal. Los pacientes con EC requirieron con más frecuencia que los pacientes con CU intensificar el tratamiento para la EII, corticoterapia y tratamiento quirúrgico.

Tabla 30. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio longitudinal

	EC	CU	Cohorte total	<i>p</i>
Mediana de seguimiento, meses			56,38	
Pacientes que iniciaron tratamiento para la EMO, N (%)	80 (53)	62 (54,4)	145 (53,7)	0,936
Tipo de tratamientos para la EMO, N (%):				0,975
▪ Calcio y vitamina D	53 (67,1)	41 (66,1)	104 (72,3)	
▪ Bifosfonatos	6 (7,6)	7 (11,3)	13 (9)	
▪ Calcio y vitamina D + Bifosfonatos	11 (13,9)	8 (12,9)	19 (13,2)	
▪ Otros	5 (6,3)	3 (4,8)	8 (5,6)	
Necesidad de intensificación para la EII, N (%)	71 (51,8)	35 (31)	106 (41,6)	0,001
Tipo de tratamiento requerido en la intensificación de la EII, N (%):				0,013
▪ INM	18 (26,1)	8 (23,5)	26 (25,2)	
▪ Biológico	22 (31,9)	12 (35,3)	34 (33)	
▪ INM + biológico	22 (17,5)	5 (14,7)	17 (16,5)	
▪ Cirugía	17 (24,6)	6 (17,6)	23 (22,3)	
▪ Otros	0	3 (8,8)	3 (2,9)	
Necesidad de corticoides, N (%)	40 (29,4)	29 (23)	69 (24,9)	0,035
▪ Dosis acumulada de corticoides sistémicos; media (DT)			3055,9 (3313,3)	

EMO: enfermedad mineral ósea; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; INM: inmunomodulador; DT: desviación típica.

4.2.3 Evaluación de la DMO en el seguimiento

La tabla 31 se muestran los resultados de la DXA de control junto con los de la DXA basal, expresados mediante la media del T-score de cadera y columna, junto con las diferencias entre las medias del T-score, tanto de cadera como de columna, entre la DXA basal y la DXA posterior de control. Se observa una mejoría en la DMO en la DXA de control, tanto en el T-score de columna como de cadera, siendo sólo estadísticamente significativa la diferencia observada en la densidad ósea medida en columna. Las diferencias entre las medias del T-score (el incremento del T-score) tanto de cadera como de columna se representan en las figuras 10 y 11, respectivamente.

Tabla 31. Resultados en la evolución de la DMO

	Media de DXA1 (DT)	Media DXA2 (DT)	Diferencia entre medias de las dos DXAs	IC para la diferencia (95%)		<i>p</i>
				Inferior	Superior	
T-score cadera	-1,3248 (0,9605)	-1,2888 (1,0536)	-0,0360	-0,1235	0,0514	0,418
T-score columna	-1,5349 (1,1610)	-1,3667 (1,1885)	-0,1682	-0,2652	-0,0712	0,001

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; IC: intervalo de confianza; DT: desviación típica.

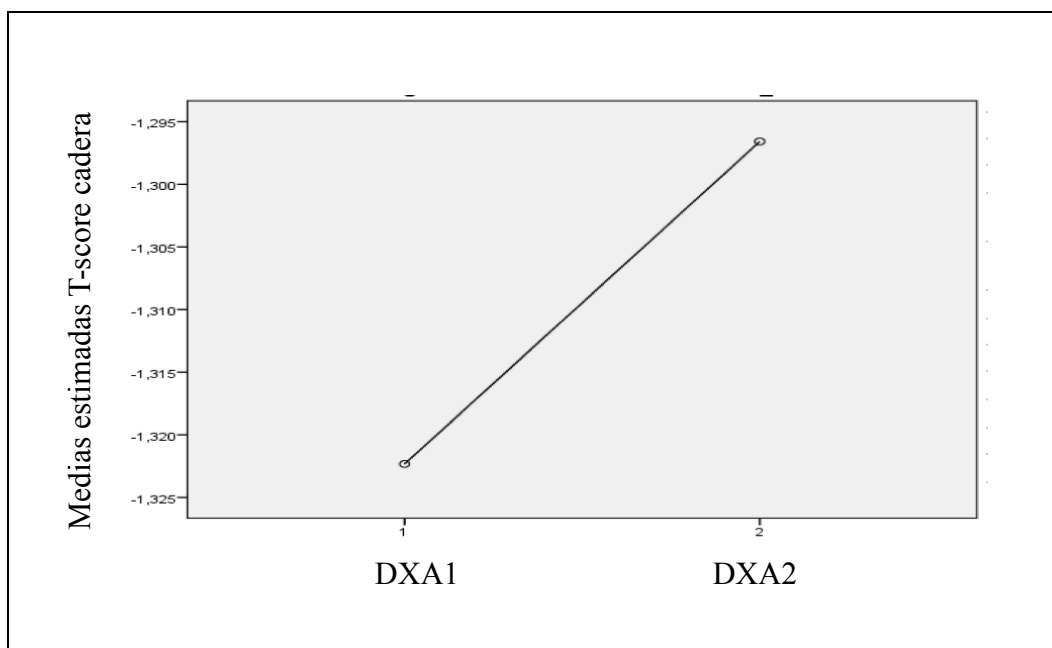


Figura 10. Incremento del T-score de cadera.

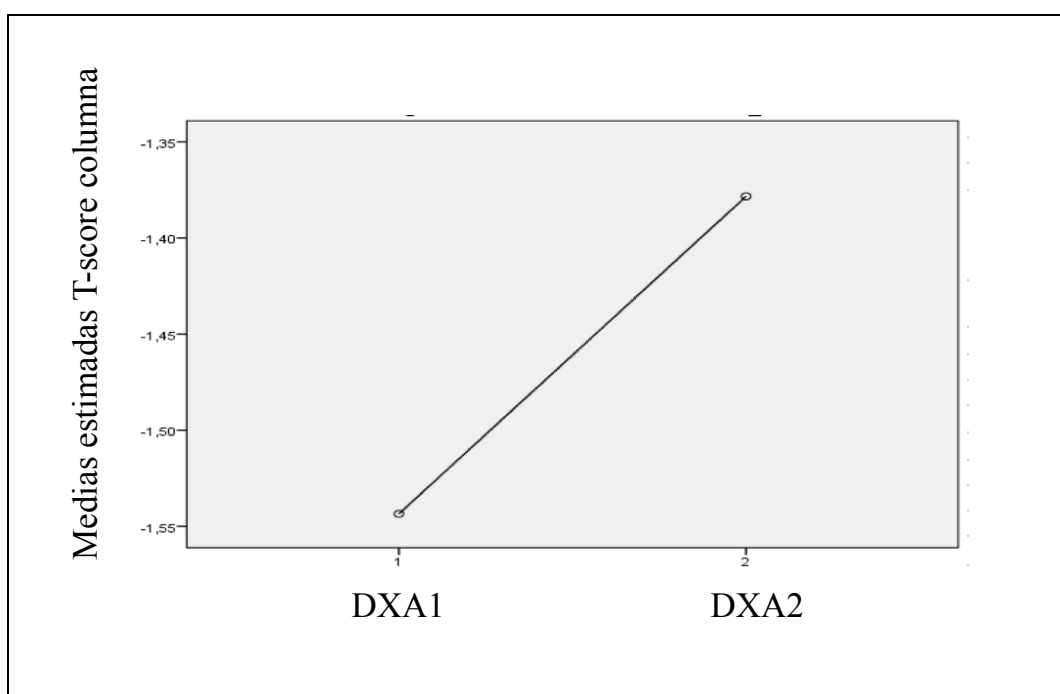


Figura 11. Incremento del T-score de columna.

4.2.4 Análisis del empeoramiento de la DMO

4.2.4.1 Evaluación del empeoramiento de la DMO medida como un empeoramiento en la categoría de la EMO

De los 261 pacientes que se realizaron la DXA de control evolutivo durante el seguimiento, analizamos cuántos pacientes habían empeorado su categorización en la EMO según la clasificación de la OMS(83) (ver tabla 32). Se descartaron 78 pacientes que ya presentaban osteoporosis en la DXA inicial. De los 183 pacientes con DXA inicial normal o con osteopenia, 34 (5,6%) presentaron un empeoramiento en la DXA de control. Tras la realización de un análisis univariante (ver tabla 33), se realizó un análisis multivariante (tabla 34) donde se incluyeron las variables independientes edad, sexo, hospital de procedencia, tipo de enfermedad (EC y CU), corticoides sistémicos, tratamiento con INM y biológico. Se observó que solo la edad era factor de riesgo independiente para un empeoramiento en la clasificación de la EMO, con una OR de 1,036 (IC 95%=1,019-1,053), ($p<0,001$)

Tabla 32. Cambio en la categoría de EMO en la DXA de control con respecto a la DXA basal

			DXA2			Total
			Normal	Osteopenia	Osteoporosis	
DXA1	Normal	N	44	17	1	62
		% en DXA1	71,0%	27,4%	1,6%	100,0%
		% en DXA2	65,7%	13,4%	1,5%	23,8%
	Osteopenia	N	22	83	16	121
		% en DXA1	18,2%	68,6%	13,2%	100,0%
		% en DXA2	32,8%	65,4%	23,9%	46,4%
	Osteoporosis	N	1	27	50	78
		% en DXA1	1,3%	34,6%	64,1%	100,0%
		% en DXA2	1,5%	21,3%	74,6%	29,9%
Total		N	67	127	67	261
		% en DXA1	25,7%	48,7%	25,7%	100,0%
		% en DXA2	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control.

Tabla 33. Análisis univariante del empeoramiento de categoría de EMO entre la DXA1 y DXA2

		No empeoramiento en categoría EMO		Empeoramiento en categoría de EMO		<i>p</i>	
		N	%	N	%		
Tiempo evolución EII						0,835	
Sexo:	Varón	51	89,5%	6	10,5%	0,060	
	Mujer	98	77,8%	28	22,2%		
CU	No	95	87,2%	14	12,8%	0,015	
	Sí	54	73,0%	20	27,0%		
EC	No	58	74,4%	20	25,6%	0,034	
	Sí	91	86,7%	14	13,3%		
Clasificación Montreal de la EC:							
Edad al diagnóstico	A1	6	85,7%	1	14,3%	0,464	
	A2	71	88,8%	9	11,3%		
	A3	14	77,8%	4	22,2%		
Localización	L1	30	81,1%	7	18,9%	0,429	
	L2	13	92,9%	1	7,1%		
	L3	48	88,9%	6	11,1%		
L4	No	80	87,0%	12	13,0%	0,784	
	Sí	9	90,0%	1	10,0%		
Patrón clínico	B1	54	91,5%	5	8,5%	0,203	
	B2	17	77,3%	5	22,7%		
	B3	19	82,6%	4	17,4%		
Afectación perianal	No	68	85,0%	12	15,0%	0,369	
	Sí	23	92,0%	2	8,0%		
Hospital	HGUGM	141	81,5%	32	18,5%	0,905	
	HGUCR	8	80,0%	2	20,0%		
Tabaco	No fumadores	80	78,4%	22	21,6%	0,421	
	Fumadores	45	83,3%	9	16,7%		
	Exfumadores	24	88,9%	3	11,1%		
IBP	No	118	80,8%	28	19,2%	0,895	
	Sí	27	81,8%	6	18,2%		
>3 hospitalizaciones, últimos 5 años						0,322	
		No	132	82,5%	28	17,5%	
		Sí	17	73,9%	6	26,1%	
Corticoterapia previa a DXA1						0,047	
		No	40	72,7%	15	27,3%	
		Sí	109	85,2%	19	14,8%	
Fracturas previas a DXA1	No	144	80,9%	34	19,1%	0,332	
	Sí	4	100,0%	0	0,0%		
Tratamiento INM pre DXA1	No	90	81,8%	20	18,2%	0,865	
	Sí	59	80,8%	14	19,2%		
Tratamiento biológico pre DXA1	No	109	77,9%	31	22,1%	0,025	
	Sí	40	93,0%	3	7,0%		
≥2 comorbilidades	No	138	83,1%	28	16,9%	0,063	
	Sí	11	64,7%	6	35,3%		
Modificación tratamiento de EMO						0,229	
		No	83	83,8%	16	16,2%	
		Sí	59	76,6%	18	23,4%	
Necesidad de intensificar tratamiento de EII tras DEX1						0,531	
		No	80	78,4%	22	21,6%	
		Sí	56	82,4%	12	17,6%	
Corticoterapia tras DXA1						0,117	
		No	111	83,5%	22	16,5%	
		Sí	32	72,7%	12	27,3%	

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EMO: enfermedad mineral ósea; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IBP: inhibidores de la bomba de protones; INM: inmunomodulador.

Tabla 34. Factores de riesgo asociados al empeoramiento de categoría de EMO entre la DXA1 y DXA2. Análisis multivariante.

Variables independientes	OR	IC95% para OR		p
		inferior	superior	
Edad	1,036	1,019	1,053	<0,001
Sexo (mujer)	1,016	0,692	1,490	0,936
Hospital (HGUGM)	0,953	0,542	1,676	0,867
EC	0,340	0,069	1,680	0,186
CU	0,274	0,055	1,367	0,114
Corticoides sistémicos	1,358	0,882	2,092	0,165
Tratamiento combinado (INM + biológico)	1,363	0,816	2,277	0,237
≥2 comorbilidades asociadas	1,328	0,577	3,058	0,505

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

4.2.4.2 Evaluación del empeoramiento de DMO medida como descenso de ≥1DT en la DXA de columna o cadera

De los 261 pacientes a los que se le realizó a lo largo del tiempo una DXA de control, 30 de ellos presentaron un empeoramiento en la DMO medido como descenso ≥1 DT en el T-score de columna o cadera. Tras la realización de un análisis univariante (tabla 35), se realizó un análisis multivariante (tabla 36) donde se incluyeron las variables: edad, sexo, hospital de procedencia, diagnóstico de CU, ausencia de tratamiento con corticoides sistémicos, tratamiento combinado con INM y biológico y presentar más de 2 comorbilidades. Se objetivó que:

- La CU aumenta el riesgo de empeoramiento de DMO ($p=0,024$) con una $OR=2,693$ ($IC95\%=1,139-6,369$).
- El no tomar corticoides aumenta el riesgo de empeoramiento de DMO ($p=0,003$) con una $OR=3,628$ ($IC95\%=1,544-8,524$).

Tabla 35. Análisis univariante del empeoramiento de la DMO entre la DXA1 y la DXA2 medido como disminución de ≥ 1 DT

		<1DT		≥ 1 DT		p
		N	%	N	%	
Tiempo evolución EII						0,675
Sexo	Varón	87	91,6	8	8,4%	0,239
	Mujer	144	86,7	22	13,3%	
CU	No	136	93,2%	10	6,8%	0,008
	Sí	95	82,6%	20	17,4%	
EC	No	101	83,5%	20	16,5%	0,018
	Sí	130	92,9%	10	7,1%	
Clasificación Montreal de la EC:						
Edad al diagnóstico	A1	10	100,0	0	0,0%	0,565
	A2	93	93,0	7	7,0%	
	A3	27	90,0	3	10,0%	
Localización	L1	43	87,8%	6	12,2%	0,153
	L2	21	100,0%	0	0,0%	
	L3	66	94,3%	4	5,7%	
L4	No	116	92,1%	10	7,9%	0,332
	Sí	11	100,0%	0	0,0%	
Patrón clínico	B1	79	96,3%	3	3,7%	0,062
	B2	25	83,3%	5	16,7%	
	B3	25	92,6%	2	7,4%	
Afectación perianal	No	101	92,7%	8	7,3%	0,866
	Sí	29	93,5%	2	6,5%	
Hospital:	HGUGM	214	88,1%	29	11,9%	0,413
	HGUCR	17	94,4%	1	5,6%	
Tabaco	No fumadores	135	87,1%	20	12,9%	0,675
	Fumadores	61	91,0%	6	9,0%	
	Exfumadores	35	89,7%	4	10,3%	
IBP	No	178	88,6%	23	11,4%	0,946
	Sí	48	88,9%	6	11,1%	
>3hospitalizaciones, últimos 5 años	No	197	87,6%	28	12,4%	0,229
	Sí	34	94,4%	2	5,6%	
Corticoterapia previa a DXA1	No	58	77,3%	17	22,7%	< 0,001
	Sí	173	93,0%	13	7,0%	
Fracturas previas a DXA1	No	221	88,0%	30	12,0%	0,270
	Sí	9	100,0%	0	0,0%	
Tratamiento INM previo a DXA1	No	141	88,7%	18	11,3%	0,913
	Sí	90	88,2%	12	11,8%	
Tratamiento biológico previo a DXA1	No	178	87,7%	25	12,3%	0,437
	Sí	53	91,4%	5	8,6%	
≥ 2 comorbilidades	No	214	89,2%	26	10,8%	0,252
	Sí	17	81,0%	4	19,0%	
Modificación tratamiento de EMO	No	103	87,3%	15	12,7%	0,589
	Sí	119	89,5%	14	10,5%	
Intensificación tratamiento EII tras DXA1	No	119	85,6%	20	14,4%	0,275
	Sí	93	90,3%	10	9,7%	
Corticoterapia tras DXA1	No	162	88,5%	21	11,5%	0,732
	Sí	60	87,0%	9	13,0%	

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EMO: enfermedad mineral ósea; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; IBP: inhibidores de la bomba de protones; INM: inmunomodulador.

Tabla 36. Factores de riesgo asociados al empeoramiento de la DMO entre la DXA1 y la DXA2 medido como disminución de ≥ 1 DT. Análisis multivariante

Variables independientes	OR	IC95% para OR		p
		inferior	superior	
Edad	1,010	0,976	1,044	0,570
Sexo (mujer)	1,125	0,452	2,804	0,800
Hospital (HGUGM)	,275	0,033	2,301	0,234
CU	2,693	1,139	6,369	0,024
Corticoides sistémicos	3,628	1,544	8,524	0,003
Tratamiento combinado (INM + biológico)	1,159	0,355	3,786	0,807
≥ 2 comorbilidades asociadas	1,642	0,448	6,023	0,454

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; HGUGM: hospital general universitario Gregorio Marañón OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

4.2.5 Análisis de la evolución de la DMO de los pacientes que iniciaron tratamiento para la EMO en la DXA basal

Los pacientes que se encontraban con tratamiento para la EMO antes de la DXA basal, presentaban una mayor prevalencia de EMO en la DXA basal. Quisimos analizar la evolución en la DMO de estos pacientes en la DXA control.

4.2.5.1 Tratamiento con calcio y vitamina D antes de la DXA basal

Se observó una mejoría en la DXA de control tanto de cadera como de columna, aunque el incremento del T-score sólo fue estadísticamente significativo en las medidas de cadera. El incremento en el T-score de cadera fue mayor en los pacientes que habían

recibido tratamiento con calcio y vitamina D ($0,219 \pm 0,597$) con respecto a los que no lo habían recibido ($-0,033 \pm 0,734$) ($p=0,005$). Ver Tabla 37 y figura 11.

Tabla 37. Evolución en la DXA de los pacientes tratados con calcio y vitamina D antes de la DXA1

Tratamiento con calcio y vitamina D	Media diferencia DXA1-DXA2 cadera	DT	<i>p</i>	Media diferencia DXA1-DXA2 columna	DT	<i>p</i>
			0,005			0,124
No	-0,033	0,734		0,115	0,760	
Sí	0,219	0,597		0,296	0,861	

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría control; DT: desviación típica.

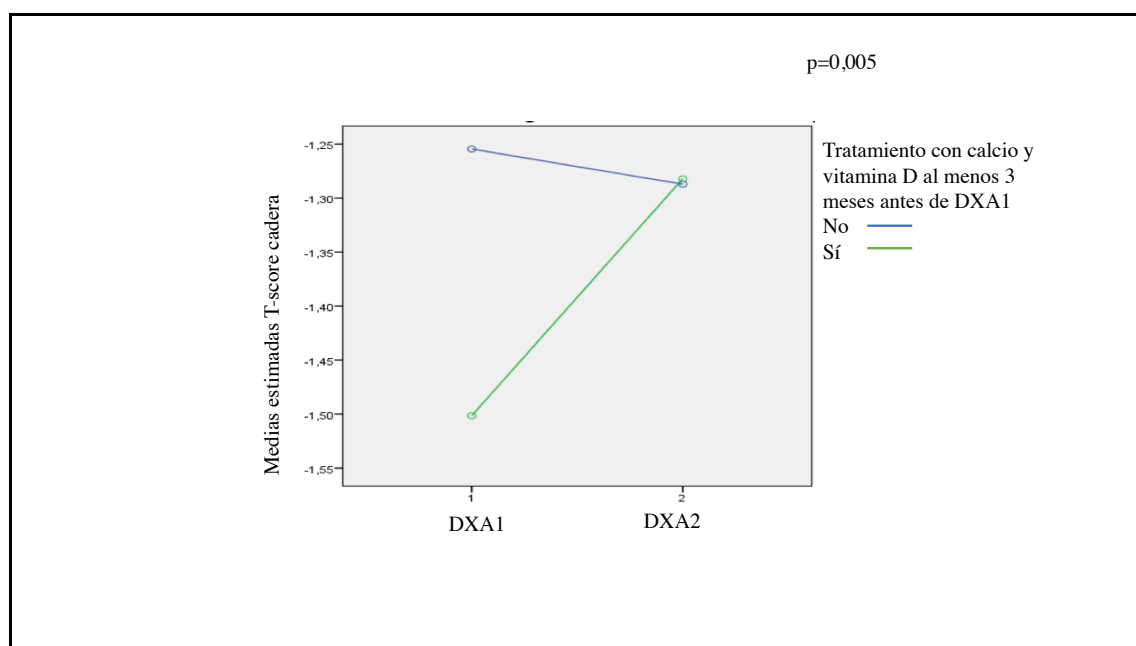


Figura 11. Evolución de la DXA en pacientes tratados con calcio y vitamina D antes de DXA1.

4.2.5.2 Tratamiento con bifosfonatos antes de la DXA basal

Se encontró una mejoría en la DXA de control tanto de cadera como de columna, aunque el incremento del T-score sólo fue estadísticamente significativo en las medias de cadera. El incremento en el T-score de cadera fue mayor en los pacientes que habían recibido tratamiento con bifosfonatos ($0,324 \pm 0,247$) con respecto a los que no lo habían recibido ($0,030 \pm 0,719$) ($p=0,039$). Ver Tabla 38 y figura 12.

Tabla 38. Evolución en la DXA de los pacientes tratados bifosfonatos antes de la DXA1

Tratamiento con bifosfonatos	Media diferencia DXA1-DXA2 cadera	DT	<i>p</i>	Media diferencia DXA1-DXA2 columna	DT	<i>p</i>
No	0,030	0,719	0,039	0,115	0,792	0,420
Sí	0,324	0,247		0,407	0,884	

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría control; DT: desviación típica.

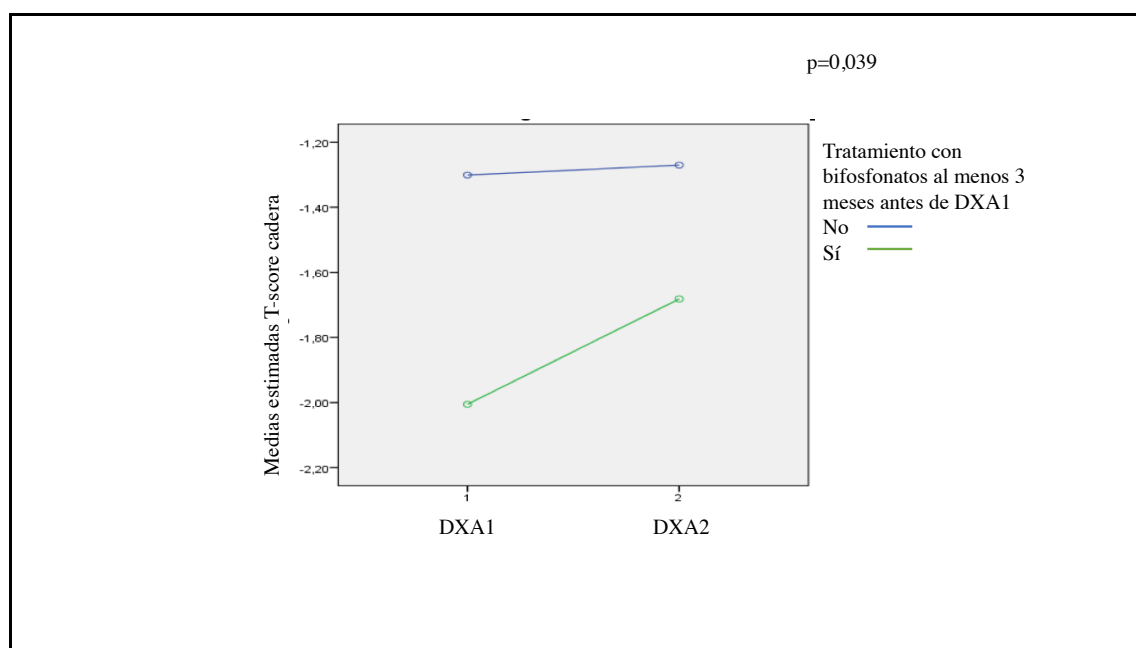


Figura 12. Evolución de la DXA en pacientes tratados con bifosfonatos antes de DXA1

4.3 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS EN LA ADMO EN NUESTRA COHORTE DE PACIENTES CON EII

4.3.1 Evaluación de la eficacia del calcio y vitamina D

Se analizan los cambios producidos en la DMO de los pacientes que en la DXA basal presentaban EMO y que posteriormente inician tratamiento con calcio y vitamina D como tratamiento. Se incluyen 88 pacientes. El incremento producido en el T-score de cadera y columna no resulta estadísticamente significativo (ver tabla 39).

Tabla 39. Evaluación del cambio en la DMO en los pacientes con EMO (osteopenia/osteoporosis) en la DXA basal que inician posteriormente tratamiento con calcio y vitamina D

	Media DXA1	Media DXA2	Diferencia entre las medias	DT	p
T-score cadera	-1,6363	-1,5803	0,0561	0,5288	0,358
T-score columna	-1,7535	-1,6064	0,1471	0,7754	0,094

DMO: densidad mineral ósea; EMO: enfermedad mineral ósea; DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; DT: desviación típica.

4.3.2 Evaluación de la eficacia de los bifosfonatos

Se analizaron los pacientes que presentaban osteoporosis en la DXA basal y que posteriormente comenzaron tratamiento con bifosfonatos. Se incluyeron 9 pacientes (se descartaron aquellos pacientes que iniciaron tratamiento combinado con bifosfonatos y calcio y más vitamina D). Se estudiaron los cambios producidos en la DXA de control (ver tabla 40). Se observó un incremento tanto del T-score de cadera ($-0,2875 \pm 0,8659$)

como de columna ($-0,5500 \pm 1,0810$), aunque no alcanzó la significación estadística ($p=0,379$ y $p=0,193$, respectivamente).

Tabla 40. Evaluación del cambio en la DMO en los pacientes con osteoporosis en la DXA basal que inician posteriormente tratamiento con bifosfonatos

	Media DXA1	Media DXA2	Diferencia entre las medias	DT	<i>p</i>
T-score cadera	-2,1625	-1,8750	0,2875	0,8659	0,379
T-score columna	-2,8125	-2,2625	0,5500	1,0810	0,193

DMO: densidad mineral ósea; DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; DT: desviación típica.

4.3.3 Evaluación de la eficacia de los INM

Se quiso analizar la evolución en la DXA de los pacientes que antes de la DXA basal se encontraban en tratamiento INM y se habían mantenido sin cambios en su tratamiento hasta la DXA de control (tabla 41). 72 fueron los pacientes estudiados. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la medición de la DMO en cadera ni en columna ($p=0,421$ y $p=0,288$).

Tabla 41. Evaluación de la DMO en los pacientes que se mantienen sin cambios en el tratamiento con INM para su EII

	Media DXA1	Media DXA2	Diferencia entre las medias	DT	<i>p</i>
T-score cadera	-1,1400	-1,0553	0,0866	0,8277	0,421
T-score columna	-1,2825	-1,1762	0,1063	0,7873	0,288

DMO: densidad mineral ósea; INM: inmunomodulador; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; DT: desviación típica

4.3.4 Evaluación de la eficacia del tratamiento anti-TNF

Se quiso analizar si el cambio de tratamiento para la EII a anti-TNF modificaba la DMO en aquellos pacientes que presentaban EMO en la DXA basal. Se incluyeron 22 pacientes que presentaban EMO en la DXA basal y que posteriormente cambiaron el tratamiento de su EII a anti-TNF. No se encontraron cambios entre las dos DXAs estadísticamente significativos (ver tabla 42).

Tabla 42. Evaluación del cambio en la DMO en los pacientes con EMO (osteopenia/osteoporosis) en la DXA basal y que posteriormente cambian el tratamiento para su EII a anti-TNF

	Media DXA1	Media DXA2	Diferencia entre las medias	DT	<i>p</i>
T-score cadera	-1,5850	-1,7200	-0,1350	0,8222	0,472
T-score columna	-2,0950	-1,8400	0,2550	0,6660	0,103

DMO: densidad mineral ósea; EMO: enfermedad mineral ósea; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TNF: factor de necrosis tumoral; DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; DT: desviación típica.

4.3.5 Evaluación de la eficacia del tratamiento combinado con INM y anti-TNF

Se analizó si el cambio en el tratamiento para control de la EII a tratamiento combinado con INM y anti-TNF en los pacientes con EMO en la DXA basal producía mejoría en la DMO de la DXA de control. Se incluyeron 12 pacientes. Se observó un incremento estadísticamente significativo en el T-score de columna ($p=0,002$) (ver tabla 43).

Tabla 43. Evaluación del cambio en la DMO en los pacientes con EMO (osteopenia/osteoporosis) en la DXA basal y que posteriormente cambian el tratamiento para su EII a IMN+anti-TNF

	Media DXA1	Media DXA2	Diferencia entre las medias	DT	<i>p</i>
T-score cadera	-1,6500	-1,5167	0,1333	0,4355	0,312
T-score columna	-1,9667	-1,1225	0,8441	0,7444	0,002

DXA1: densitometría basal; DXA2: densitometría de control; DT: desviación típica

DISCUSIÓN

La EII es una entidad crónica que afecta mayoritariamente a personas jóvenes cuya prevalencia se ha aumentado en las últimas décadas (especialmente a expensas de la EC)(8). La literatura publicada, principalmente en los últimos diez años, pone de manifiesto una elevada prevalencia en la alteración de la DMO en pacientes con EII con respecto a la población general, lo que implica un mayor riesgo de fracturas, una mayor morbilidad, un impacto la calidad de vida en este grupo de pacientes y un aumento en los costes económicos. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en los datos publicados de prevalencia, y esto es debido, en parte, a las diferentes metodologías de diseño estudio, uso diferentes índices (T-score o Z-score) para definir la EMO, así como también diferentes técnicas utilizadas para el diagnóstico de EMO a parte de la densitometría ósea (DXA). En el presente estudio, utilizamos la DXA como método diagnóstico y el T-score para definir la EMO, basándonos en la clasificación mundial de la salud (OMS, 1994) (83), que es la utilizada por la mayoría de los estudios más recientemente publicados. Esta clasificación, según la puntuación en el T-score, la clasifica en normal (T-score >1), osteopenia (≤ 1 y $>-2,5$) y osteoporosis ($\leq -2,5$). El T-score no está validado en pacientes con EII sino en mujeres postmenopáusicas (EII población más joven), pero decidimos utilizar este índice de referencia porque la mayoría los estudios con EII y ADMO lo utilizan.

Sabemos que la prevalencia de la EMO se ve afectada por la zona geográfica, y existen pocos datos publicados sobre EMO en los países del sur de Europa, por lo que nos parece de interés analizar, como objetivo de nuestro estudio, datos epidemiológicos sobre EMO en una serie amplia de 612 pacientes con EII y factores de riesgo procedentes de 2 centros hospitalarios terciarios del centro España que siguen las recomendaciones de prevención en el co-tratamiento con corticosteroides, identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la EMO y evaluar el efecto de los tratamientos de la EII con INM y anti-TNF, corticoides con co-tratamiento de prevención, calcio más vitamina D y bifosfonatos en nuestra cohorte.

Prevalencia

La osteoporosis es un trastorno arquitectónico del hueso caracterizado por una reducción en la masa ósea junto con cambios macro y micro-estructurales en el tejido óseo que conlleva a una mayor fragilidad ósea y mayor riesgo de fracturas(177). La osteoporosis es una condición frecuente en la población general: se ha descrito que hasta el 13-18% de las mujeres estadounidenses de 50 años de edad o más sufren de osteoporosis y el 37-50% de osteopenia. Los porcentajes son marcadamente más bajos en los hombres (1-4% y 15-33%, respectivamente) con la misma edad y umbral DXA(178). En las mujeres británicas de la misma edad, la prevalencia de la osteoporosis se estimó en un 23%. Los estudios epidemiológicos sobre EMO en población sana realizados en España son realizados mayoritariamente en mujeres posmenopáusicas y en varones mayores de 50 años, lo que dificulta la comparación con nuestro estudio teniendo en cuenta que la edad media de nuestra población es significativamente más joven, y que se sabe que la edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis(114). Se ha realizado una revisión sistemática sobre la prevalencia de EMO en la población general española (ver capítulo 2.3 de esta tesis). Los datos obtenidos de prevalencia se extraen principalmente de objetivos secundarios apreciándose que la prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres, aunque existe una amplia heterogeneidad en los resultados publicados, probablemente debido, entre otras causas, a las diferencias metodológicas. La prevalencia media aproximada en las mujeres posmenopáusicas españolas se encuentra alrededor del 26%, y la de osteopenia, del 50%. La prevalencia en varones es menor, oscilando entre el 1,1%-14,9%. Sólo existe un estudio, realizado por Díaz-Curiel y cols.(85) que tiene como objetivo principal estimar la prevalencia de osteoporosis en la población femenina española, incluyendo a mujeres entre los 20-80 años de edad, una cohorte más semejante a la de nuestro estudio en relación a la edad. Los datos de prevalencia de osteoporosis y de osteopenia que obtiene son del 12,7% y 36,7% respectivamente; encuentra un aumento progresivo de prevalencia en relación a la edad, con una prevalencia de osteoporosis del 26% para el grupo mayor de 50 años.

Los datos de prevalencia de EMO en los pacientes con EII son variables, pero oscilan entre el 16-77% y el 5-41% para osteopenia y osteoporosis, respectivamente (47, 109-111). Nuestro estudio reporta una alta prevalencia de EMO, con un 44,9% de osteopenia y 21,4% de osteoporosis. En un estudio español publicado recientemente por Casals-Seoane y cols.(143) reportan datos de prevalencia similares a los nuestros (osteopenia de 44% y osteoporosis del 16%). Otro estudio realizado en Grecia(179), zona geográfica similar a la nuestra, reveló un 19,5% de pacientes osteoporóticos entre 118 pacientes con EII evaluados, un porcentaje similar al encontrado en nuestro estudio.

La EMO es clínicamente silente en la ausencia de fracturas, pero es uno de los mayores factores de riesgo y predisponen para el desarrollo de facturas no traumáticas. La EII se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracturas en numerosos estudios(167). Existen otros estudios que muestran datos controvertidos, como el de Vestergaard y cols.(141), que sólo encontró un mayor riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con EC; y Loftus y cols., que no encontró diferencias en el rango de fracturas entre pacientes con EII y controles a lo largo de un seguimiento de 20 años(180, 181). La prevalencia de fracturas patológicas recogidas en nuestra cohorte antes de la realización de la DXA de basal fue del 2,6%, sin observarse diferencias entre la EC y la CU. Esta frecuencia probablemente se encuentre infraestimada debido a que la mayoría de las fracturas osteoporóticas (cerca del 88%) son asintomáticas (182) y, dado el carácter retrospectivo del estudio, sólo estaríamos diagnosticando aquellas sintomáticas que consultaron y tienen prueba radiológica que lo confirman. En un estudio retrospectivo que evaluó 5736 pacientes con CU a lo largo de 10 años desde un registro de datos nacional, describió una prevalencia de fracturas patológicas del 1,6% (183). En el único estudio en el cual se simultanearon controles para el factor DMO, al igual que para otros, la EII se asoció de forma independiente con un incremento del doble en el riesgo de fractura de cadera, sin poder encontrar diferencias entre EC y CU debido a la baja frecuencia de fracturas de cadera (136).

Factores de riesgo asociados a la EMO

La **edad** se asoció con un riesgo estadísticamente significativo mayor de padecer EMO y osteoporosis ($p < 0,001$), con una $OR=1,035$ ($IC\ 95\%=1,019-1,051$); así como de factor de riesgo asociado a una mala evolución en la DMO medida como empeoramiento en la clasificación de categoría de la OMS, con una $OR=1,036$ ($IC=1,019-1,053$; $p < 0,001$). Es bien sabido que la edad es uno de los principales factores de riesgo para osteoporosis, tanto en población general como en EII (114, 129, 137). La **menopausia** fue un factor de riesgo asociado a EMO y osteoporosis, de tal manera, que la prevalencia de la EMO y de osteoporosis en las mujeres menopáusicas de nuestra cohorte era prácticamente del doble (12,3 vs 24,6% y 17,6 y 31%, respectivamente). Se decidió no incluir esta variable en el análisis multivariante por su asociación con la edad. Con respecto al **sexo**, el ser varón fue factor de riesgo para EMO, pero no para osteoporosis, con un OR de $OR=1,564$ ($IC95\%=1,019-2,399$). En el análisis univariante, se encontró que el tratamiento con **IBPs** se asociaba con una mayor prevalencia de osteoporosis cuando se realizaba el análisis tanto para la variable osteoporosis ($p=0,005$). En el análisis multivariante, también se encontró como factor de riesgo a osteoporosis, alcanzando casi la significación estadística ($p=0,055$), con una OR de $1,591$ ($IC95\%=0,990-2,557$). Estudios epidemiológicos sugieren una asociación entre el consumo de IBPs y una alteración en la DMO(184, 185). Una de las teorías que se ha postulado es el descenso del pH gástrico que interferiría con la absorción de calcio, pero no existen estudios a largo plazo que evalúen el riesgo-beneficio del uso de IBPs a largo plazo, especialmente en pacientes con riesgo de osteoporosis(128). Con respecto al **tipo de enfermedad (EC vs CU)**, en el análisis multivariante, no se observó que la EC o la CU fuese factor de riesgo para osteoporosis o para EMO. En el univariante, cuando lo analizábamos para osteoporosis y para la clasificación de la EMO (normal, osteopenia y osteoporosis), se observaba una mayor prevalencia de osteoporosis en los pacientes con CU y de osteopenia en la EC. En el análisis entre las diferencias entre ambas enfermedades, la diferencia de edad entre la EC y la CU era estadísticamente significativa en 6,5 años (42,1 vs 48,6 años, $p < 0,001$), por lo que

probablemente, esta diferencia encontrada en el análisis univariante sea debida a la edad y no existan diferencias entre la EC y la CU, como se describe en la mayoría de los estudios publicados(109, 137). Lo mismo ocurre con la **edad al diagnóstico** en los pacientes con EC (clasificación A de Montreal); se encuentra una mayor prevalencia de osteoporosis en los pacientes diagnosticados entre los 17 y 40 años de edad en el análisis univariante. La edad como factor de riesgo principal asociado a EMO y la edad media de nuestra cohorte, podrían justificar estos resultados.

A pesar de que el **tabaco** es un factor de mal pronóstico en la EC (186), la proporción de pacientes fumadores en el grupo de EC fue del doble con respecto al de la CU (34,3 vs 15,6%, $p<0,001$), siendo similar el porcentaje de exfumadores (13,4 vs 12,2%). En el análisis univariante, cuando se analizó la prevalencia asociada a clasificación de la EMO, se observó una mayor proporción de DXAs normales entre los pacientes fumadores; sin embargo, en el estudio multivariante, no se demostró que el tabaco fuese factor de riesgo asociado a osteoporosis ni a EMO. A pesar de estos resultados, son varios los estudios que han demostrado el efecto negativo del tabaco sobre el metabolismo óseo en los pacientes con EII, aunque los mecanismos implicados aún quedan por clarificar completamente(112, 143-146). Los estudios existentes en relación al tabaco y el eje RANK-RANKL-OPG, encontraron que los fumadores presentan menores niveles de OPG(132).

Para el análisis multivariante, se creó una nueva variable que consistía en subcategorizar el **número de hospitalizaciones** en los 5 años previos a la DXA basal en más de 3 o en menos o igual a 3, como dato indirecto del control de la EII, y cómo el posible control de la actividad inflamatoria podría influir en la DMO. Para la variable dependiente EMO, alcanzó una significación estadística de 0,056 con una OR=1,922 (IC95%=0,983-3,757), y para la variable dependiente osteoporosis, $p=0,065$ con una OR=1,894 (IC95%=0,960-3,733). Se analizaron los tratamientos para el control de la inflamación crónica asociada a la EII y su posible factor protector asociado a la DMO. En el análisis multivariante, no se encontró relación con el tratamiento con **biológicos** (97,8% correspondía a tratamiento con anti-TNF α). El tratamiento **INM** (96% correspondía a tiopurinas) se asoció con un menor riesgo de EMO, aproximándose a la

significación estadística ($p=0,056$) con una $OR=0,677$ ($IC95\%=0,453-1,010$). En el análisis univariante, se observó también una menor prevalencia de EMO en aquellos pacientes que se encontraban con tratamiento INM (41,9 vs 50,2%, $p=0,049$).

La literatura publicada acerca de que los **corticoides** son un factor de riesgo para la EMO es extensa(109). Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio realizaban tratamiento profiláctico de EMO con calcio y vitamina D asociado a la ingesta de corticoides sistémicos, según las recomendaciones de las guías de la ECCO, AGA y BSG (47, 107, 135). Tanto en los análisis uni como multivariantes no se encontró a los corticoides como factor de riesgo asociado a EMO ni a osteoporosis y, probablemente, la causa sea la buena adherencia a las guías de recomendación. Esto reforzaría aún más la evidencia de esta recomendación y, quizás, minimizaría el miedo al uso de corticoides en un paciente con enfermedad ósea si administramos la profilaxis adecuada. Se realizó una subanálisis mediante curvas COR para intentar establecer un nivel de corte en la dosis de corticoides, tanto de acción sistémica como orales de acción tópica, con la mejor sensibilidad y especificidad, a partir de la cual se pudiera prever un riesgo para EMO. El área bajo la curva para los corticoides orales sistémicos y orales de acción tópica fue de 0,506 y de 0,504, respectivamente. Estos valores tan pobres no nos permitieron utilizar la dosis acumulada de corticoides como parámetro predictor del empeoramiento de la DMO.

Se intentó evaluar si las **comorbilidades asociadas** (EPOC, diabetes, ERC, enfermedad tiroidea, hepatopatía, hipogonadismo y artropatía inflamatoria) suponían un factor de riesgo añadido para la ADMO. En el análisis univariante se analizaron como variables independientes y en el multivariante, dado el escaso número de casos en cada grupo, se creó una nueva variable que consistía en presentar 2 o más comorbilidades asociadas. En el análisis univariante, se observó un aumento de prevalencia de EPOC asociada a EMO (de 15 pacientes que presentaban EPOC, 14 tenían EMO, $p=0,024$). En el análisis mutivariante, no se observó que presentar 2 o más comorbilidades asociadas tuviese más riesgo de osteoporosis o de EMO. Hay que tener en cuenta que el tamaño muestral de esta variable es pequeño y que, a pesar de los resultados, debemos de tener presente que la comorbilidad es otro factor clínico de riesgo que debemos de tener

presente a la hora de evaluar un paciente con EII con riesgo de EMO y candidato a evaluación con densitometría (135). El único paciente con hipogonadismo presentó osteoporosis.

En el análisis univariante, se observó que los pacientes que se encontraban en tratamiento con **calcio** más **vitamina D** y con **bifosfonatos** presentaban una mayor prevalencia de osteoporosis, de EMO y peor clasificación de EMO ($p<0,005$) en la DXA basal. Esto, posiblemente, se puede justificar por la naturaleza retrospectiva y transversal del estudio, de tal manera que, en el momento en el que se decidió incluir la primera DXA basal, los pacientes que ya se encontraban con tratamiento para la EMO partían de una peor situación basal. Se estudió la evolución de la DMO de los pacientes que estaban con calcio más vitamina D y con bifosfonatos antes en la DXA basal. En la DXA de control se observó un incremento de la densidad ósea observado tanto en el T-score de columna como de cadera en ambos grupos, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en las medidas del T-score de cadera. Esto nos da a entender a que los resultados del estudio transversal (los pacientes en tratamiento para la EMO tiene mayor prevalencia de la misma) se deben a la metodología del estudio (transversal y retrospectivo) y que, cuando analizamos la evolución de la DMO de estos pacientes, encontramos una mejoría, coincidiendo con los datos reportados en la bibliografía acerca del beneficio del tratamiento tanto con calcio y vitamina D como con bifosfonatos en los pacientes con EII(47).

En el análisis univariante se halló una mayor prevalencia de **fracturas patológicas** previas asociada a EMO ($p=0,004$) y al empeoramiento en la clasificación de la EMO ($p=0,014$). En el análisis multivariante, no se observó un mayor riesgo asociado a EMO ni osteoporosis en relación a las fracturas patológicas previas. Hay que tener en cuenta que el tamaño de la muestra para este grupo es pequeño. Sólo se detectaron 16 fracturas en el estudio transversal, pero todas ellas se registraron en pacientes con EMO, 10 en osteopenia (3,5%), 6 en osteoporosis (4,6%) y ninguna en pacientes con DXA normal. Estos resultados refuerzan la evidencia existente entre la asociación de una baja DMO y el riesgo de fracturas(136), aunque se sabe que el mayor

predictor de fracturas es el antecedente de una fractura previa, y que no siempre existe una correlación directa entre la baja DMO y la prevalencia de fracturas(47).

Una de las variables que consideramos imprescindibles incluir en el análisis multivariante fue el **hospital de procedencia**. El hospital de donde procedían los pacientes no era factor de riesgo para osteoporosis ni para EMO. La prevalencia de osteopenia y osteoporosis fue similar en ambos hospitales, sin diferencias estadísticamente significativas. Se realizó un análisis univariante para conocer las principales diferencias entre hospitales con respecto a la prevalencia de cada una de las variables incluidas en el estudio. Se encontró una diferencia en la edad media de cada grupo, siendo mayor el grupo hospitalario del HGUCR (50 vs 44,1 años, $p<0,001$). El porcentaje de mujeres menopáusicas también fue mayor en el HGUCR (44,6% vs 17%, $p<0,001$) y, probablemente, esto esté en relación con la superioridad en la edad media en este grupo. Como era esperable, también se encontró un incremento en el uso de bifosfonatos en el HGUCR (12,3 vs 1,7%, $p<0,001$). En el grupo del HGUCR la frecuencia de pacientes EPOC fue mayor (6,9 vs 1,7%, $p=0,004$) a pesar de que no se encontraron diferencias significativas con respecto al consumo de tabaco. Se observó un mayor consumo de IBP por parte del grupo del HGUCR (19,6 vs 53,8%, $p<0,001$). La utilización de IBPs se ha ido incrementando en las dos últimas décadas. En un estudio realizado del 2002 al 2012 (187), se observó que el consumo se multiplicó por 4,4 durante el período estudiado. La utilización de los IBPs, especialmente el omeprazol, se sitúa en niveles superiores a los de otros países (Francia, Italia, Dinamarca, Noruega)(188). Entre los factores que han podido contribuir al aumento de la utilización de IBPs, se podrían mencionar el envejecimiento de la población, el uso en indicaciones poco precisas como la dispepsia, la gastroprotección en pacientes polimedicados sin factores de riesgo, o incluso su empleo en afecciones gástricas menores, entre otros motivos(188-190). También se observó un mayor porcentaje de pacientes tratados con INM antes de la DXA basal en el grupo del HGUCR (59,1 vs 42,3%, $p=0,003$).

Evolución de la EMO

La mediana de seguimiento fue de 56,3 meses, con pacientes con un seguimiento de hasta de 176,7 meses (14,7 años). Se observó una mejoría evolutiva en la DMO de los pacientes de nuestra cohorte a lo largo del seguimiento. Encontramos un incremento en la media del T-score de la DXA de control con respecto a la DXA basal, tanto en columna como en cadera, con una diferencia de medias entre las dos DXAs de -0,0360 en las medidas de cadera y de -0,1682 en las medidas de columna, siendo sólo estadísticamente significativo el incremento de la DMO observado en columna ($p=0,001$). Los pacientes con EC, presentaron un incremento en el T-score de columna estadísticamente significativo, mientras que el incremento del T-score de columna en los pacientes con CU no resultó estadísticamente significativo. Las diferencias en el incremento del T-score de columna entre ambas enfermedades fueron significativas ($p=0,021$). No fue así para la evolución en la DMO observada en cadera, donde las diferencias entre ambas enfermedades no fueron estadísticamente significativas, aunque sí se encontró un comportamiento diferente, con un incremento del T-score de cadera en la EC ($p=0,087$) y un descenso en el T-score de cadera en la CU ($p=0,447$).

Análisis del empeoramiento de la DMO y factores de riesgo asociados

El empeoramiento de la DMO se analizó de 2 formas: valorando el empeoramiento en la clasificación de la EMO que habían presentado los pacientes de nuestra cohorte en la DXA de control (34 pacientes incluidos) y, midiendo si los pacientes presentaron disminución en 1 o más DT en la DXA de control de columna o cadera (30 pacientes incluidos). Se realizó un análisis univariante y otro multivariante para cada una de las variables.

Cuando hacemos el análisis para la variable dependiente empeoramiento en la clasificación de la EMO, en el análisis univariante observamos una mayor prevalencia de empeoramiento asociado CU y a no recibir corticoterapia ni tratamiento biológico antes de la DEX basal. En el análisis multivariante, se observó que sólo la **edad** era factor de riesgo independiente para un empeoramiento en la clasificación de la EMO, con una OR de 1,036 (1,019-1,053).

En el análisis para la variable empeoramiento de la DMO en ≥ 1 DT con respecto a la DEX basal, se encontró una mayor prevalencia de empeoramiento en el análisis univariante asociada a CU, patrón estenosante en la EC y no recibir corticoides sistémicos antes de la DEX basal. En el análisis multivariante, se encontró que presentar **CU y no tomar corticoides sistémicos** antes de la primera DXA se asocia a factor de riesgo de empeoramiento en la DMO, con una OR de 2,693 (IC95%=1,139-6,369, $p=0,024$) y 3,628 (IC95%=1,544-8,524), respectivamente.

Como hemos comentado anteriormente, los pacientes con CU de nuestra cohorte presentan una diferencia de edad superior a los pacientes con EC en 6,5 años ($p<0,001$), y de acuerdo con los resultados de nuestro estudio y los datos sólidos reportados en la literatura, la edad es uno de los factores de mayor riesgo asociado a osteoporosis y a EMO, tanto en pacientes con EII como en población general. Independientemente de que la edad esté jugando un papel crucial en el aumento de prevalencia de EMO en los pacientes con CU de nuestra cohorte, actualmente, las diferencias entre la prevalencia entre la EC y la CU no se conocen y los datos reportados en la literatura son controvertidos. Son varios los estudios que datan una prevalencia mayor en la EC(143, 191, 192), sin embargo, existen otros estudios que no encuentran diferencias significativas entre la EC y la CU (193). El estudio de casos y controles realizado por Ardizzone y cols. (142) cuyo objetivo principal fue evaluar las potenciales diferencias entre las alteraciones del metabolismo óseo entre la EC y la CU concluyó que no existían diferencias entre ambas entidades. Observó mayor prevalencia de osteopenia en la CU (67% vs 55%) y de osteoporosis en la EC (67% vs 55%), aunque la diferencia entre los tres grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,11$). En la CU, la disminución de la DMO se relacionó con el sexo masculino.

Pueden resultar sorprendentes los resultados obtenidos de nuestro estudio con respecto a que el no recibir tratamiento con corticoides aumente la prevalencia de EMO. Los pacientes incluidos en este estudio son posteriores a la publicación de las guías de clínicas de EMO en pacientes con EII de la AGA y BSG, donde recomiendan la suplementación de calcio y vitamina D durante el tratamiento con corticoides sistémicos y el uso precoz de INM, biológicos o cirugía para inducir y mantener la remisión de la EII. Los pacientes del estudio se ajustaron a estas guías de recomendación y no requirieron tratamiento con corticoides sistémicos durante períodos largos de tiempo (dosis media acumulada 4021,5 mg). Esto, junto con los datos obtenidos del análisis univariante del empeoramiento de la DMO y del análisis multivariante del estudio transversal en que el no tomar tratamiento INM o biológicos aumenta la prevalencia de EMO, ponen de manifiesto la importancia del control de la inflamación y del control de la actividad inflamatoria de la EII en la ADMO. Siendo prudentes, podríamos decir que, parece que con la profilaxis de EMO en la administración de corticoides orales, el control de la inflamación en un momento requerido puede suponer un mayor beneficio que el riesgo que pueda suponer en la ADMO.

Eficacia de los tratamientos de la EMO (calcio más vitamina D y bifosfonatos) y de la EII sobre la DMO

Se analizan los cambios producidos en la DMO de los pacientes que en la DXA basal presentaban EMO y que posteriormente iniciaron tratamiento con **calcio y vitamina D** como tratamiento de la EMO. Se observó una mejoría tanto en el T-score de columna como de cadera, aunque el incremento en la DMO no alcanzó la significación estadística. También se analizó la evolución de la DMO a largo plazo de aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con calcio y vitamina D en la DXA basal y que, en el estudio transversal tenían mayor prevalencia de EMO. Se observó un incremento tanto del T-score de columna como de cadera, siendo estadísticamente significativo el incremento observado en cadera. Por lo que podemos asumir, que el tratamiento con calcio y vitamina D parece haber realizado un efecto beneficioso, principalmente a largo plazo, sobre la DMO en los pacientes con EII de nuestra cohorte.

El efecto de la suplementación con calcio y vitamina D sobre la DMO ha sido debatida en varios metanálisis en los últimos años. En el metanálisis realizado por Melek y cols(174) se encontró sólo un pequeño aumento sobre la DMO.

Se quiso evaluar el efecto de los **bifosfonatos** en aquellos pacientes con osteoporosis en la DXA basal que iniciaron posteriormente tratamiento con bifosfonatos. Se observó una mejoría en la DMO de control, aunque el incremento producido en el T-score de columna y cadera no alcanzó la significación estadística. El tamaño muestra de este grupo era muy pequeño. También se evaluó la evolución de la DMO de aquellos pacientes que en la DXA basal se encontraban con bifosfonatos y presentaban una mayor prevalencia de osteoporosis. Se observó una mejoría en la DXA de control, con un incremento del T-score tanto de columna como de cadera, siendo solo estadísticamente significativo el incremento de cadera. Por lo que podemos decir que los bifosfonatos tienen un efecto beneficioso en los pacientes con EII y osteoporosis de nuestra cohorte en la mejoría de la DMO, principalmente a nivel de cadera. Existe suficiente evidencia científica para la recomendación de los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis o en pacientes con EII con T-score bajo y factores de riesgo asociados (47, 115, 135).

Se estudió la evolución en la DMO de los pacientes que antes de la DXA basal se encontraban en tratamiento **INM** y se habían mantenido sin cambios en su tratamiento para la EII hasta la DXA de control. Se observó una mejoría en tanto en el T-score de columna como de cadera, sin alcanzar este incremento la significación estadística. En el análisis multivariante del estudio trasversal, el no estar con tratamiento INM supuso ser factor de riesgo para EMO ($p=0,056$). Existe poca evidencia del efecto de las tiopurinas sobre la DMO y los datos disponibles en la literatura son de análisis secundarios, con resultados variables. Existen dos estudios con una correlación positiva entre el efecto de la AZA y los hallazgos en la DXA(112, 143), cuyo efecto beneficioso, en ambos casos, lo atribuyen a las propiedades de la AZA en inducir la remisión clínica. En nuestro estudio, no se producen cambios en los valores catalogados como normales en la DXA; parece que la estabilidad en la normalidad de la DMO se pudiera atribuir a la eficacia de las tiopurinas en el mantenimiento de la remisión de la EII.

Quisimos también analizar el efecto de la terapia **anti-TNF** sobre la DMO en aquellos pacientes que en la DXA basal presentaban EMO y que, tras la misma, cambiaron su tratamiento para la EII a anti-TNF. Se encontró una mejoría en el T-score de columna, sin ser el incremento estadísticamente significativo. Son varias las publicaciones a favor del efecto beneficioso del tratamiento anti- TNF α sobre la DMO(194). El TNF α es un factor osteoclastogénico que se libera durante la inflamación de la mucosa intestinal (junto con otros como la IL-1 e IL-6) y que estimula la activación de los osteoclastos promoviendo la expresión del RANKL por las células estromales de los osteoblastos, entre otros(110).

De la misma forma, quisimos evaluar el efecto **del tratamiento combinado con INM+anti-TNF** sobre la DMO en aquellos pacientes con EMO en la DXA basal y que posteriormente cambian su tratamiento para la EII al tratamiento combinado. Se observó un incremento tanto en el T-score de cadera como de columna, siendo el T-score de columna estadísticamente significativo ($p=0,002$). Existe un estudio que evaluó el efecto de la terapia combinada con anti- TNF α y AZA obteniendo un mayor beneficio en el tratamiento combinado sobre la ADMO que cada fármaco administrado de forma independiente(193). Como reporta el estudio, estos hallazgos irían en consonancia con los resultados del ensayo clínico SONIC donde encuentran que la proporción de remisión clínica y curación mucosa de pacientes con EC activa moderada- severa es mayor en aquellos que reciben tratamiento combinado con infliximab más azatioprina que con cualquiera de los dos por separado (195).

CONCLUSIONES

- Se ha detectado una alta prevalencia de enfermedad mineral ósea, tanto de osteopenia como de osteoporosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de nuestra cohorte.
- Existe una asociación entre la alteración de la densidad mineral ósea y la prevalencia de fracturas patológicas, sin encontrar fracturas en aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que presentaron una densitometría ósea normal.
- La edad es el principal factor de riesgo tanto de enfermedad mineral ósea como de osteoporosis.
- Los inhibidores de la bomba de protones son un factor de riesgo asociado a enfermedad mineral ósea.
- Los corticoides, utilizados con co-tratamiento con calcio y vitamina D según las guías actuales de recomendación, no se han encontrado como factor de riesgo para enfermedad mineral ósea ni para osteoporosis.
- Los fármacos utilizados para la inducción y el mantenimiento de la actividad inflamatoria de la enfermedad inflamatoria intestinal, como los inmunomoduladores y el tratamiento con biológicos, parecen ejercer un efecto beneficioso en la densidad mineral ósea.
- El tratamiento combinado con tiopurinas y anti-TNF mejora la densidad mineral ósea.
- EL tratamiento con calcio y vitamina D en los pacientes con enfermedad mineral ósea y bifosfonatos en osteoporosis, mejora la densidad mineral ósea a largo plazo en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

1. Martland GT, Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology*. 2007;50(1):83-96.
2. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):519-25.
3. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
4. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekblom A, et al. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009. *J Crohns Colitis*. 2014;8(3):215-22.
5. Ko Y, Butcher R, Leong RW. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1238-47.
6. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):73-80.
7. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25 years (1985-2009): the EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis*. 2014;8(8):763-9.
8. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
9. Arin Letamendia A BCF, Burusco Paternain MJ, Prieto, Martínez C MnEaA, Elizalde Apestegui I. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:111-6.
10. Rodrigo L, Riestra S, Nino P, Cadahia V, Tojo R, Fuentes D, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(5):296-305.
11. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Perez-Fernandez T, Rodriguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009;101(11):768-72.
12. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93(1):9-20.
13. Saro Gismera C RMnS, Milla Crespo A, Sánchez Fernández R, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. Asturian study in 5 areas (EIICEA). Spain. *An Med Interna* 2003. 2003;20:3-9.
14. Lucendo AJ, Hervias D, Roncero O, Lorente R, Bouhmidí A, Angueira T, et al. Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult

- patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1399-407.
15. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1274-82.
 16. Busch K, Ludvigsson JF, Ekstrom-Smedby K, Ekbom A, Askling J, Neovius M. Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: a population-based register study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):57-68.
 17. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(12):2558-65.
 18. Lindberg E, Jornerot G. The incidence of Crohn's disease is not decreasing in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26(5):495-500.
 19. Tysk C, Jarnerot G. Ulcerative proctocolitis in Orebro, Sweden. A retrospective epidemiologic study, 1963-1987. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(11):945-50.
 20. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(6):601-6.
 21. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 2004;53(6):843-8.
 22. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*. 2000;46(3):336-43.
 23. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol*. 1997;26(5):1003-8.
 24. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2007;117(3):514-21.
 25. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2033-45.
 26. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704-12.
 27. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42(12):1118-25.
 28. Sicilia B GM, Domollón F. . Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia. . Aran ed2007.
 29. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):137-51.
 30. Cabre E, Domenech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3814-22.

31. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2014;63(5):776-84.
32. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*. 2002;51(1):21-5.
33. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
34. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344(11):808-14.
35. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-31.
36. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology*. 1987;93(3):480-9.
37. Caso JR, Leza JC, Menchen L. The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Curr Mol Med*. 2008;8(4):299-312.
38. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(1):24-9.
39. Kaur N, Chen CC, Luther J, Kao JY. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2011;2(4):211-6.
40. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631-7.
41. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-78.
42. Lee J, Mo JH, Katakura K, Alkalay I, Rucker AN, Liu YT, et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol*. 2006;8(12):1327-36.
43. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev*. 2006;212:256-71.
44. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.
45. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965-90.
46. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6; discussion 16-9.
47. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
48. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.

49. J.I. Fortea Ormaechea IM-J. Diagnóstico diferencial de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Ignacio Marín Jimenez LMV, Fernando Gomollón García, editor. Diagnóstico diferencial en la enfermedad inflamatoria intestinal. España: Elsevier; 2012. p. 97-117.
50. Gomollon F. [Treatment of inflammatory bowel diseases]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38 Suppl 1:13-9.
51. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*. 2005;201(8):1205-15.
52. Gomollon F, Garcia-Lopez S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, en representacio del Grupo Espa nol de Trabajode Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Cs, et al. [Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(8):e1-47.
53. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-87.
54. Bar F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1699-706.
55. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. Mechanisms of action of methotrexate. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):247-57.
56. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(22):1627-32.
57. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909-15.
58. Haslam N, Hearing SD, Probert CS. Audit of cyclosporin use in inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous side-effects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(6):657-60.
59. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(7):639-41.
60. van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1242-6.
61. Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2372-82.
62. Podolsky DK. Selective adhesion-molecule therapy and inflammatory bowel disease--a tale of Janus? *N Engl J Med*. 2005;353(18):1965-8.
63. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
64. Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and

- Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(3):127-46.
65. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):234-50.
 66. Wheater P, Burkitt H, Daniels V. *Functional Histology: A Text and Colour Atlas* Churchill Livingstone. Edinburgh, Scotland. 1987.
 67. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. International review of cytology. 1976;47:327-59.
 68. Fernández-Tresguerres Hernández-Gil Isabel AGMA, Canto Pingarrón Mariano del, Blanco Jerez Luis. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología del tejido óseo. *Med oral patol oral cirbucal* (Internet) [Internet. 2006;11(1):47-51.
 69. Lanyon L. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified tissue international*. 1993;53:S102-S7.
 70. Garcia-Planella E, Domenech E. [Osteopenia and osteoporosis in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(7):417-24.
 71. Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover - role of the immune system. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(9):518-32.
 72. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3318-25.
 73. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):229-38.
 74. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(4):219-27.
 75. Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone*. 1995;17(2 Suppl):71S-5S.
 76. Goldring SR. Inflammatory signaling induced bone loss. *Bone*. 2015;80:143-9.
 77. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
 78. Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian WP, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood*. 2007;109(9):3839-48.
 79. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-20.
 80. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
 81. Jergas M, Genant HK. Spinal and femoral DXA for the assessment of spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1997;61(5):351-7.
 82. Lang TF, Li J, Harris ST, Genant HK. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(1):130-7.
 83. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):368-81.
 84. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Treatment of Osteoporosis* [Internet]. 7th ed. ICSI [Available from:

http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/womens_health/osteoporosis/osteoporosis_diagnosis_and_treatment_of_.html.

85. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(3):86-8.
86. López-Herce Cid JA, del Castillo Rueda A, Teigell García L, Garrido Cantarero G, de Portugal Álvarez J. [Osteoporosis in patients admitted to an internal medicine service of a university general hospital]. *An Med Interna*. 2001;18(3):121-3.
87. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int*. 2005;16(6):603-9.
88. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Pariente E, Castillo J, Prieto-Alhambra D, et al. Prevalence of vertebral fracture and densitometric osteoporosis in Spanish adult men: The Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab*. 2017.
89. Sanfeliix-Genoves J, Sanfeliix-Gimeno G, Peiro S, Hurtado I, Fluixa C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):1045-55.
90. Nuno-Solinis R, Rodríguez-Pereira C, Alonso-Moran E, Orueta JF. Comorbidity and healthcare expenditure in women with osteoporosis living in the basque country (Spain). *J Osteoporos*. 2014;2014:205954.
91. Gómez-de-Tejada Romero MJ, Navarro Rodríguez MD, Saavedra Santana P, Quesada Gómez JM, Jodar Gimeno E, Sosa Henríquez M. Prevalence of osteoporosis, vertebral fractures and hypovitaminosis D in postmenopausal women living in a rural environment. *Maturitas*. 2014;77(3):282-6.
92. Sanfeliix-Genoves J, Reig-Molla B, Sanfeliix-Gimeno G, Peiro S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone*. 2010;47(3):610-6.
93. Sanfeliix-Genoves J, Hurtado I, Sanfeliix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiro S. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:20.
94. Sanfeliix-Gimeno G, Sanfeliix-Genoves J, Hurtado I, Reig-Molla B, Peiro S. Vertebral fracture risk factors in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain. A population-based cross-sectional study. *Bone*. 2013;52(1):393-9.
95. Gómez-Vaquero C, Bianchi M, Santo P, Roig-Vilaseca D, Narvaez J, Nolla JM. The activity of a Spanish bone densitometry unit revisited under the point of view of FRAX. *Reumatol Clin*. 2012;8(4):179-83.
96. Martínez Pérez JA, Palacios S, García FC, Pérez M. Assessing osteoporosis risk factors in Spanish menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):807-13.
97. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andia JB. [Study of incidence of osteoporotic fractures in a cohort of individuals older than 50 years from Asturias, Spain, after a 6 year follow-up period]. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(17):650-3.
98. Marín F, González-Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Álvarez S, et al. [Fragility non-spinal fractures in a cohort of 5,201 women aged 65 years and older during a 3-year follow-up]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(11):401-4.

99. Herrera A, Martinez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop*. 2006;30(1):11-4.
100. Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, Artigas JM, Lopez-Prats F, et al. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas*. 2015;80(3):288-95.
101. Diez A, Puig J, Martinez MT, Diez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int*. 1989;44(6):382-6.
102. Izquierdo Sanchez M, Ochoa Sangrador C, Sanchez Blanco I, Hidalgo Prieto MC, Lozano del Valle F, Martin Gonzalez T. [Epidemiology of osteoporotic hip fractures in the province of Zamora (1993)]. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71(4):357-67.
103. Arboleya LR, Castro MA, Bartolome E, Gervas L, Vega R. [Epidemiology of the osteoporotic fracture of the hip in the province of Palencia]. *Rev Clin Esp*. 1997;197(9):611-7.
104. Sosa M, Segarra MC, Hernandez D, Gonzalez A, Liminana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing*. 1993;22(4):285-8.
105. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Rodriguez-Garcia M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2003;14(6):520-4.
106. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):1010-8.
107. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):795-9.
108. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1591-7.
109. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2003;124(3):795-841.
110. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 2009;122(7):599-604.
111. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1987;28(4):410-5.
112. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(12):1267-73.
113. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312(7041):1254-9.
114. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(12):989-95.
115. Bernstein CN, Leslie WD. Review article: Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(9):941-52.

116. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002;29(3):511-5.
117. Orchard TR, Holt H, Bradbury L, Hammersma J, McNally E, Jewell DP, et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):193-7.
118. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008;57(5):684-94.
119. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(2):101-8.
120. Ciucci T, Ibanez L, Boucoiran A, Birgy-Barelli E, Pene J, Abou-Ezzi G, et al. Bone marrow Th17 TNFalpha cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut*. 2015;64(7):1072-81.
121. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut*. 2005;54(4):479-87.
122. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*. 1999;402(6759):304-9.
123. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):325-30.
124. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203(12):2673-82.
125. Oostlander AE, Everts V, Schoenmaker T, Bravenboer N, van Vliet SJ, van Bodegraven AA, et al. T cell-mediated increased osteoclast formation from peripheral blood as a mechanism for Crohn's disease-associated bone loss. *J Cell Biochem*. 2012;113(1):260-8.
126. Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM R*. 2011;3(5):466-71; quiz 71.
127. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(3):129-37.
128. Katz S, Weinerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(8):506-17.
129. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):168-74.
130. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):857-64.
131. Menchen L, Ripoll C, Breton I, Moreno C, de la Cuerda C, Camblor M, et al. [Osteoporosis and inflammatory bowel disease]. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):26-37.
132. Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):210-8.
133. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1797-801.

134. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1878-84.
135. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 2000;46 Suppl 1:i1-8.
136. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Leslie WD. Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):278-85.
137. Schulte CM. Review article: bone disease in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:43-9.
138. Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikkelsen B, Stokkeland M. Bone density reduction in patients with Crohn disease and associations with demographic and disease variables: cross-sectional data from a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(7):759-65.
139. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000(232):43-7.
140. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;46(2):176-81.
141. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac Disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):1-10.
142. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med*. 2000;247(1):63-70.
143. Casals-Seoane F, Chaparro M, Mate J, Gisbert JP. Clinical Course of Bone Metabolism Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Prospective Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1929-36.
144. Zali M, Bahari A, Firouzi F, Daryani NE, Aghazadeh R, Emam MM, et al. Bone mineral density in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(8):758-66.
145. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemela SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(4):367-71.
146. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995;332(12):767-73.
147. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(2):125-36.
148. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
149. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375(19):1817-20.
150. Shah D, Gupta P. Vitamin D Deficiency: Is The Pandemic for Real? *Indian J Community Med*. 2015;40(4):215-7.

151. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, Ghosh S, McNamara D, Bennett K, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(3):294-302.
152. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330-8.
153. Cawsey S, Padwal R, Sharma AM, Wang X, Li S, Siminoski K. Women with severe obesity and relatively low bone mineral density have increased fracture risk. *Osteoporos Int*. 2015;26(1):103-11.
154. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1640-6.
155. Johansson H, Kanis JA, Oden A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):223-33.
156. Mauro M, Armstrong D. Evaluation of densitometric bone-muscle relationships in Crohn's disease. *Bone*. 2007;40(6):1610-4.
157. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):456-63.
158. Gupta S, Shen B. Bone loss in patients with the ileostomy and ileal pouch for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013;1(3):159-65.
159. Shen B, Remzi FH, Oikonomou IK, Lu H, Lashner BA, Hammel JP, et al. Risk factors for low bone mass in patients with ulcerative colitis following ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):639-46.
160. Gupta S, Wu X, Moore T, Shen B. Frequency, risk factors, and adverse sequelae of bone loss in patients with ostomy for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):259-64.
161. Hoiberg MP, Rubin KH, Hermann AP, Brixen K, Abrahamsen B. Diagnostic devices for osteoporosis in the general population: A systematic review. *Bone*. 2016;92:58-69.
162. Weber NK, Fidler JL, Keaveny TM, Clarke BL, Khosla S, Fletcher JG, et al. Validation of a CT-derived method for osteoporosis screening in IBD patients undergoing contrast-enhanced CT enterography. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):401-8.
163. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom*. 2008;11(4):473-7.
164. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001;12(7):519-28.
165. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, Leslie WD. FRAX((R)) with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(1):1-13.
166. Terzoudis S, Zavos C, Damlakis J, Neratzoulakis J, Dimitriadi DA, Roussomoustakaki M, et al. Increased fracture risk assessed by fracture risk assessment tool in Greek patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(1):216-21.

167. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas*. 2013;76(4):315-9.
168. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11):1947-54.
169. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2787-93.
170. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9471):1621-8.
171. Group D. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463.
172. Bakker SF, Dik VK, Witte BI, Lips P, Roos JC, Van Bodegraven AA. Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *J Crohns Colitis*. 2013;7(5):377-84.
173. Reinshagen M. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2008;2(3):202-7.
174. Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):32-44 e5.
175. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1391-7.
176. Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS, Ryan BM. Review article: the effects of antitumour necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1261-72.
177. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57.
178. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997;12(11):1761-8.
179. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis GZ, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, et al. Low bone mineral density in Greek patients with inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(1):41-6.
180. Loftus EV, Jr., Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ, 3rd. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(6):465-73.
181. Loftus EV, Jr., Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;123(2):468-75.
182. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2002;51(5):654-8.

183. Khan N, Abbas AM, Almukhtar RM, Cole EB, Khan AN. Adherence and efficacy of screening for low bone mineral density among ulcerative colitis patients treated with corticosteroids. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):572-8.
184. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):765-71.
185. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122(10):896-903.
186. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, Garcia-Sanchez V, Marin-Jimenez I, et al. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(1):23-9.
187. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012 Fecha de publicación: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS; 2014 [Available from: www.aemps.gob.es.
188. J GdP. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009;33(2):49-54.
189. De Burgos Lunar C NdCS, Llorente Díaz E, Salinero Fort MA. Estudio de prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Clin Esp* 2006;206(6):266-70.
190. Mora Herrera C VLpP. Inhibidores de la bomba de protones:¿cuál debo usar? : Boletín Farmacoterapéutico de Castilla- La Mancha; [Available from: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/VIII_04_InhibidoresBombaProtones.pdf.
191. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut*. 1997;40(3):313-9.
192. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1031-9.
193. Krajcovicova A, Hlavaty T, Killinger Z, Miznerova E, Toth J, Letkovsky J, et al. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNFalpha agent improves bone mineral density in IBD patients. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1693-701.
194. Abreu MT, Geller JL, Vasilias EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA, et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(1):55-63.
195. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.